

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 12 de 2023

**SESIÓN ORDINARIA 1 DE SEPTIEMBRE DE 2023
SESIONES EXTRAORDINARIAS 14 Y 22 DE SEPTIEMBRE DE 2023
SESIONES ORDINARIAS 3, 4, 5 Y 6 DE OCTUBRE DE 2023**

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR CAMBIOS

NORMATIVOS

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

Página 1 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

Invitados:

Nayive Rodríguez Rodríguez
Grupo Farmacovigilancia-DMPB

Secretaria SEMNNIMB
Gicel Karina López González

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Primera Parte

Página 2 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Acta No. 09 de 2023 SEMNNIMB Segunda Parte
Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. VOCABRIA 200mg/mL SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Expediente : 20202035
Radicado : 20211086531 / 20221231168
Fecha : 08/11/2022
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 200 mg de Cabotegravir (como ácido libre de cabotegravir).

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

VOCABRIA inyectable está indicado en combinación con rilpivirina inyectable en el tratamiento de infección por VIH-1 en adultos que tienen supresión virológica (RNA de VIH- 1 < 50 copias/mL) y no tienen resistencia conocida o sospecha de la misma, ya sea a cabotegravir o rilpivirina.

Contraindicaciones:

VOCABRIA está contraindicado en pacientes:

- que tienen hipersensibilidad conocida a cabotegravir o a cualquiera de los excipientes de las tabletas o la formulación inyectable,

- que estén recibiendo rifampicina, rifapentina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y oxcarbazepina.

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

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

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

Hepatotoxicidad

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

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

Propiedades de la inyección de larga duración de VOCABRIA

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

Riesgo de resistencia tras suspensión del tratamiento

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

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

Interacciones con medicamentos

Debe tenerse especial precaución al prescribir VOCABRIA con medicamentos que puedan reducir su exposición.

Infecciones oportunistas

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

Transmisión de la infección

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

Tratamiento concomitante con rilpivirina

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

Factores basales asociados con fracaso virológico

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

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

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

Cabotegravir + rilpivirina se administraron como régimen combinado (con dosificación mensual y cada 2 meses) y las ADRs asociadas se enlistan en la Tabla 8. Las ADRs listadas incluyen las atribuibles tanto a las formulaciones oral como inyectable de cabotegravir y rilpivirina. Cuando las frecuencias difirieron entre los estudios en fase III, se citó la categoría de mayor frecuencia en la Tabla 7.

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

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

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

Tabla 8 Reacciones adversas

| Clase de sistema orgánico MedDRA (SOC) | Categoría de Frecuencia | ADR para el régimen de cabotegravir + rilpivirina |
|---|-------------------------|--|
| Trastornos psiquiátricos | Común | Depresión Ansiedad Sueños anormales Insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy común | Cefalea |
| | Común | Mareo |
| | No común | Somnolencia Reacciones vasovagales ⁴ (en respuesta a las |
| | | inyecciones) |
| Trastornos digestivos | Común | Náusea Vómito Dolor abdominal ¹ Flatulencia Diarrea |
| Trastornos hepatobiliares | No común | Hepatotoxicidad |
| Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos | Común | Erupción ² |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Común | Mialgia |

| | | |
|---|-----------|---|
| Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración | Muy común | Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (dolor e incomodidad, nódulo de sitio, induración) Pirexia ³ |
| | Común | Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (inflamación, eritema, prurito, equimosis, calor, hematoma) Fatiga Astenia Malestar general |
| | No común | Reacciones en el sitio de inyección ⁴ (celulitis, absceso, anestesia, hemorragia, decoloración) |
| Investigaciones | Común | Aumento de peso |
| | No común | Incremento de transaminasa |

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

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

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

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

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

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

Reacciones Locales en el Sitio de Inyección

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

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

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

Aumento de peso

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

Cambios en pruebas de laboratorio

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

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

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

Las elevaciones asintomáticas de creatina fosfocinasa (CPK), principalmente en asociación con ejercicio, también se han reportado con el tratamiento con cabotegravir + rilpivirina.

Para otras ADRs asociadas con rilpivirina, debe consultarse la información de prescripción relevante.

Datos posteriores a la comercialización

No se cuenta con datos

Interacciones:

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

Efecto de cabotegravir sobre la farmacocinética de otros agentes

In vivo, cabotegravir no produjo ningún efecto sobre midazolam, una sonda de CYP3A4. Cabotegravir no es un inhibidor clínicamente relevante de las siguientes enzimas y transportadores: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9, UGT2B4, UGT2B7, UGT2B15 y UGT2B17, P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), bomba de exportación de sales biliares (BSEP), transportador de cationes orgánicos (OCT)1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, transportador para extrusión de múltiples fármacos y toxinas (MATE) 1, MATE 2-K, proteína de resistencia a medicamentos múltiples (MRP) 2 o MRP4.

Cabotegravir inhibió a los transportadores de aniones orgánicos (OAT) 1 (IC₅₀=0.81 μM) y OAT3 (IC₅₀=0.41 μM) in vitro, sin embargo, basándose en modelos farmacocinéticos con base fisiológica (PBPK) no se espera que exista interacción con sustratos de OAT a las concentraciones clínicamente relevantes.

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

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

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

Efecto de otros agentes sobre la farmacocinética de cabotegravir

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

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

In vitro, cabotegravir no fue sustrato de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1.

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

No se ha realizado ningún estudio de interacción farmacológica con cabotegravir inyectable. Los datos de interacción del medicamento que se muestran en la Tabla 7 se obtuvieron de estudios con cabotegravir oral.

Tabla 7 Interacciones farmacológicas

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

| Otros Agentes | | |
|---------------|--|--|
| Rifampicina | Cabotegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{máx} ↓ 6% | Rifampicina redujo significativamente la concentración plasmática de cabotegravir, lo que probablemente produzca como resultado pérdida del efecto terapéutico. Está contraindicada la coadministración de <i>VOCABRIA</i> con rifampicina. Las recomendaciones de dosificación para coadministración de <i>VOCABRIA</i> (oral e inyectable) con rifampicina aún no se han establecido. |
| Rifapentina | Cabotegravir ↓ | Rifapentina puede reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo que está contraindicado el uso concomitante. |

| | | |
|--|--|--|
| Rifabutina | Cabotegravir ↓ AUC ↓ 21% $C_{m\acute{a}x}$ ↓ 17% C_t ↓ 8% | <p><i>VOCABRIA, tabletas:</i></p> <p>Rifabutina no modificó significativamente la concentración plasmática de cabotegravir. No se requiere ajuste de dosis.</p> <p>Antes del inicio de terapia oral con <i>VOCABRIA</i>, debe consultarse la información para prescribir la <i>VOCABRIA</i> inyectable respecto al uso concomitante con rifabutina.</p> <p><i>VOCABRIA inyectable:</i></p> <p>Rifabutina puede reducir las concentraciones plasmáticas de cabotegravir, por lo cual debe evitarse el uso concomitante.</p> |
| Anticonvulsivos: Carbamazepina Oxcarbazepina Fenitoína Fenobarbital | Cabotegravir ↓ | Los inductores metabólicos pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de cabotegravir. Está contraindicado el uso concomitante. |
| Antiácidos (p. ej., magnesio, calcio o aluminio) | Cabotegravir ↓ | <p><i>VOCABRIA tabletas:</i></p> <p>La coadministración de suplementos antiácidos tiene el potencial de reducir la absorción oral de cabotegravir y no ha sido estudiada.</p> <p>Se recomienda que los antiácidos que contengan cationes polivalentes se administren por lo menos 2 horas antes o 4 horas después de <i>VOCABRIA</i> oral.</p> |

| | | |
|--|---|---|
| | | <i>VOCABRIA inyectable:</i> La interacción no es relevante tras administración parenteral. |
| Anticonceptivos orales (Etinilestradiol (EE) y levonorgestrel) | EE ↔ AUC ↑ 2% C _{máx} ↓ 8% C _τ ↔ 0% LNG ↔ | Cabotegravir no modificó significativamente las concentraciones plasmáticas de etinilestradiol y levonorgestrel en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, no es necesario el ajuste de dosis de los anticonceptivos orales al coadministrarse con <i>VOCABRIA</i> . |

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

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

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

Antes de comenzar con VOCABRIA, los profesionales de la salud deben haber seleccionado cuidadosamente a los pacientes que estén de acuerdo con el programa de inyección requerido y aconsejar a los pacientes sobre la importancia de la adherencia a las visitas de dosificación programadas para ayudar a mantener la supresión viral y reducir el riesgo de rebote viral y el desarrollo potencial de resistencia con dosis omitidas.

Método de Administración

Página 15 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Consultar las Instrucciones para Uso para encontrar los pasos detallados del procedimiento de inyección (ver Instrucciones para Uso y Manejo).

VOCABRIA inyectable debe ser administrado por un profesional de la salud.

Al administrar VOCABRIA inyectable, el profesional de la salud debe tomar en cuenta el Índice de Masa Corporal (BMI) del paciente para comprobar que la longitud de la aguja sea la suficiente para alcanzar el músculo glúteo.

Las inyecciones de cabotegravir y rilpivirina deben administrarse en sitios de inyección separados en el glúteo durante la misma visita.

Adultos

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

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

Dosificación mensual (suspensión para inyección)

Inyección inicial

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

Inyección de continuación

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

Tabla 2 Dosificación Intramuscular Mensual en Adultos recomendado

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

Dosificación cada 2 meses (suspensión para inyección)

Inyección inicial

El día final de la terapia antirretroviral previa o inducción oral, la dosis inicial recomendada de VOCABRIA inyectable en adultos es una sola inyección intramuscular de 3 mL (600 mg). Un mes más tarde, debe administrarse una segunda inyección intramuscular de 3 mL (600 mg). Los pacientes pueden recibir la segunda inyección inicial de 3 mL (600 mg) hasta 7 días antes o después de la fecha de dosificación programada.

Inyecciones de continuación

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

Tabla 3 Dosificación Intramuscular cada 2 Meses en Adultos recomendado

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

Cambio en la frecuencia de dosificación

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

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

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

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

Dosis faltante

Suspensión para inyección

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

Falta de una inyección mensual

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

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

Tabla 4 Recomendaciones de dosificación de inyección tras inyecciones faltantes o terapia o ben dosificación de inyección mensual

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

Inyección faltante a los 2 meses

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

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

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

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

Adolescentes y Niños

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

Personas de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a grave y que no están bajo diálisis (ver Farmacocinética – Poblaciones Especiales de Pacientes)

Insuficiencia hepática

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007672 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el objetivo de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP versión GDS04 IPI02-2 allegados mediante radicado No. 20221231168
- Plan de Manejo de Riesgo Versión 1.0 de 01 de mayo de 2020 allegado mediante radicado No. 20211086652

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022007672 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.1. La Sala recomienda aprobar inserto e IPP versión GDS04 IPI02-2 allegados mediante radicado No. 20221231168 dado que el interesado se ajustó a lo solicitado en el acta en cuanto a la inclusión en Precauciones y Advertencias de los “Factores basales asociados a fracaso terapéutico”, así:

Factores basales asociados con fracaso virológico

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

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

3.1.1.2. LIVTENCITY

Expediente : 20239631
Radicado : 20221235082
Fecha : 10/11/2022
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Maribavir

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

LIVTENCITY® está indicado para el tratamiento de la infección y/o la enfermedad por citomegalovirus (CMV) que son refractarias (con o sin resistencia) a una o más terapias anteriores, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) o trasplante de órgano sólido (SOT).

Se debe considerar la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antivirales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
Administración concomitante con ganciclovir o valganciclovir.

Precauciones y advertencias:

Fallo virológico durante el tratamiento y recaída postratamiento

Puede ocurrir fallo virológico durante y después del tratamiento con LIVTENCITY® (Maribavir). El relapso virológico durante el periodo de postratamiento usualmente ocurre dentro de las 4-8 semanas después de la discontinuación del tratamiento. Algunas sustituciones asociadas a la resistencia a Maribavir pUL97 confieren resistencia cruzada a ganciclovir y valganciclovir. Los niveles de ADN de CMV deben ser monitoreados y las mutaciones de resistencia deben ser investigada en pacientes que no responden al tratamiento. El tratamiento debe ser discontinuado sí se detectan mutaciones de resistencia.

Enfermedad por CMV con afectación del SNC

LIVTENCITY® (Maribavir) no se ha estudiado en pacientes con infección por CMV en SNC. Basado en datos no clínicos, se espera que la penetración de Maribavir en el SNC sea baja en comparación con los niveles de plasma. Por lo tanto, no se espera que LIVTENCITY® (Maribavir) sea efectivo en el tratamiento de infecciones por CMV en SNC (p. ej. meningoencefalitis).

Uso con inmunosupresores

LIVTENCITY® (Maribavir) tiene el potencial de incrementar las concentraciones de inmunosupresores que son sustratos del citocromo P450 (CYP)3A/P-gp con márgenes terapéuticos estrechos (incluidos tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everólimus). Los niveles de plasma de estos inmunosupresores deben ser frecuentemente monitoreados a través del tratamiento con LIVTENCITY® (Maribavir), especialmente después de la iniciación y después de la interrupción de LIVTENCITY y la dosis debe ser ajustada, conforme sea necesario.

Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones medicamentosas

El uso concomitante de LIVTENCITY® (maribavir) y ciertos medicamentos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden dar lugar a:

1. posibles reacciones adversas clínicamente significativas por la mayor exposición a medicamentos concomitantes.
2. efecto terapéutico reducido de LIVTENCITY® (maribavir).

Vea en la Tabla 1 los pasos para prevenir o gestionar estas interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, incluyendo las recomendaciones de dosificación .

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, por lo que es esencialmente “libre de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Los eventos adversos fueron recolectados durante la fase de tratamiento y seguimiento durante la semana de estudio 20 en el estudio de la fase 3. La exposición media (SD) para LIVTENCITY® (maribavir) fue de 48.6 (13.82) días con un máximo de 60 días. Las reacciones adversas informadas más comúnmente en al menos 10% de los sujetos en el grupo LIVTENCITY® (maribavir) fueron: alteración del gusto (46 %), náuseas (21 %), diarrea (19 %), vómitos (14 %) y fatiga (12 %). Las reacciones adversas serias informadas más comúnmente fueron diarrea (2%) y náuseas, disminución de peso, fatiga, aumento del nivel de concentración del fármaco inmunosupresor y vómitos (todo ocurriendo en > 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clase de órgano y sistema corporal y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$) o muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 2: Reacciones adversas identificadas con LIVTENCITY® (maribavir)

| Clase de órgano y sistema | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|------------|---|
| Trastornos del sistema nervioso | Muy común | Alteración del gusto* |
| | Común | Cefalea |
| Desórdenes gastrointestinales | Muy común | Diarrea, náuseas, vómitos |
| | Común | Dolor abdominal superior |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Muy común | Fatiga |
| | Común | Disminución del apetito 25 |
| Investigaciones | Común | Nivel de fármaco inmunosupresor aumentado*, disminución de peso |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas*

Alteración del gusto

Ocurrió alteración del gusto (compuesta por los términos preferidos informados ageusia, disgeusia, hipogeusia y trastorno del gusto) en 46% de los pacientes tratados con LIVTENCITY® (maribavir). Estos eventos rara vez llevaron a la discontinuación de LIVTENCITY® (maribavir) (0.9%) y, para la mayoría de los pacientes, se resolvieron mientras los pacientes estaban en terapia (37%) o dentro de una mediana de 7 días (estimado Kaplan-Meie, IC del 95%: 4-8 días) después de la discontinuación del tratamiento.

Aumento del niveles en plasma de inmunosupresores

Ocurrió un incremento del nivel de fármaco inmunosupresor (compuesto por los términos preferidos aumento del nivel del fármaco inmunosupresor y aumento del nivel del fármaco) en 9% de los pacientes tratados con LIVTENCITY® (maribavir). LIVTENCITY® (maribavir) tiene el potencial de incrementar las concentraciones de fármaco de inmunosupresores que son sustratos de CYP3A y/o P-gp con rangos terapéuticos estrechos (incluidos tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everolimus).

Informe de sospecha de reacciones adversas

Informar de sospecha de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite continuar el monitoreo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se le solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de reacciones adversas

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos en maribavir

Maribavir se metaboliza principalmente por CYP3A, y se espera que los medicamentos que inducen o inhiben el CYP3A afecten la eliminación de maribavir.

La coadministración de maribavir y medicamentos que son inhibidores de CYP3A puede resultar en un aumento de la concentración en plasma de maribavir (ver la sección 5.2). Sin embargo, no se necesita un ajuste de dosis cuando maribavir se coadministra con inhibidores de CYP3A.

Se espera que la administración concomitante de inductores de CYP3A fuertes o moderados (como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, efavirenz y hierba de San Juan) reduzca significativamente las concentraciones en plasma de maribavir, lo que puede resultar en una disminución de la eficacia. Por lo tanto, los medicamentos alternativos sin potencial de inducción de CYP3A deben ser considerados. No se recomienda La coadministración de maribavir con los inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina o hierba de San Juan . Si la coadministración de maribavir con otros inductores de CYP3A fuertes o moderados (p. ej. carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y fenitoína) no se puede evitar, la dosis de maribavir debe incrementarse a 1200 mg dos veces al día.

Efectos de maribavir en otros medicamentos

La coadministración de maribavir está contraindicado con valganciclovir y ganciclovir. LIVTENCITY® (maribavir) puede antagonizar el efecto antiviral de ganciclovir y valganciclovir

mediante la inhibición de la serina/treonina quinasa CMV UL97 humana, que es necesaria para la activación/fosforilación de ganciclovir y valganciclovir .

En concentraciones terapéuticas, no se esperan interacciones clínicamente relevantes cuando maribavir se coadministra con sustratos de CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 2D6 y 3A4; UGT1A1, 1A4, 1A6, 1A9, 2B7; bomba de exportación de sales biliares (BSEP); proteína de extrusión 2 de múltiples fármacos y toxinas (MATE)/2K; transportadores de aniones orgánicos (OAT)1; transportadores de cationes orgánicos (OCT)1 y OCT2; polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3 según los resultados de interacción clínica e in vitro (Tabla 1).

Maribavir actuó como un inductor de la enzima CYP1A2 in vitro. No hay datos clínicos disponibles para excluir una interacción in vivo vía CYP1A2. Por lo tanto, la administración concomitante de maribavir y productos medicinales que son sustratos sensibles de CYP1A2 con una ventana terapéutica estrecha (por ejemplo, tizanidina y teofilina) deberían ser evitados debido al riesgo de falta de eficacia de sustratos CYP1A2.

La coadministración de maribavir aumentó las concentraciones en plasma de tacrolimus (vea la Tabla 1). Cuando los inmunosupresores tacrolimus, ciclosporina, everolimus o sirolimus se coadministran con maribavir, los niveles de inmunosupresores deben controlarse con frecuencia durante todo el tratamiento con maribavir, especialmente después de iniciar y suspender maribavir y ajustar la dosis, según sea necesario (la Tabla 1).

Maribavir inhibió el transportador P-gp in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. En un estudio clínico, la coadministración de maribavir incrementó las concentraciones en plasma de digoxina (vea la Tabla 1). Por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se coadministran maribavir y sustratos P-gp sensibles (por ejemplo, digoxina, dabigatran). Las concentraciones de digoxina en suero deben ser monitoreadas, y la dosis de digoxina puede necesitar ser reducida, como sea necesario (vea la Tabla 1).

Maribavir inhibió el transportador BCRP in vitro a concentraciones clínicamente relevantes. Por lo tanto, la coadministración de maribavir con sustratos BCRP sensibles tales como rosuvastatina, puede incrementar su exposición y llevar a efectos indeseables.

In vitro, maribavir inhibe OAT3, por lo que pueden aumentar las concentraciones en plasma de medicamentos transportados por OAT3 (p. ej., ciprofloxacino, imipenem y cilastina).

In vitro, maribavir inhibe MATE1. No hay datos clínicos disponibles sobre si la coadministración de maribavir con sustratos sensibles a MATE1 (p. ej., metformina) podría potencialmente llevar a interacciones relevantes clínicamente.

Información general

Si los ajustes de dosis con medicamentos concomitantes se hacen debido al tratamiento con maribavir, las dosis deben ser reajustadas cuando el tratamiento con maribavir se haya completado. La Tabla 1 provee una lista de interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente significativas clínicamente. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados con maribavir o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con maribavir.

Tabla 1: Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos.

| Medicamento por área terapéutica | Efecto en la razón de la media geométrica (IC del 90%) (probable mecanismo de acción) | Recomendaciones sobre la coadministración con maribavir |
|---|---|---|
| Agentes reductores de ácidos | | |
| antiácido (suspensión oral de hidróxido de aluminio y magnesio) (dosis única de 20 ml, dosis única de maribavir de 100 mg) | ↔ maribavir AUC 0.89 (0.83, 0.96) C _{max} 0.84 (0.75, 0.94) | No se requiere ajuste de dosis. |
| famotidina | Interacción no estudiada. Esperado: ↔ maribavir | No se requiere ajuste de dosis. |

| | | |
|---|--|--|
| pantoprazol | Interacción no estudiada. Esperado: ↔ maribavir | No se requiere ajuste de dosis. |
| omeprazol | ↔ maribavir ↑ relación de concentración en plasma de omeprazol/5-hidroxiomeprazol 1,71 (1,51, 1,92) (inhibición de CYP2C19) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Antiarrítmicos | | |
| digoxina (dosis única de 0,5 mg, maribavir de 400 mg dos veces al día) | ↔ digoxina AUC 1.21 (1.10, 1.32) C _{max} 1.25 (1.13, 1.38) (Inhibición de P-gp) | Tenga cuidado cuando se administren conjuntamente maribavir y digoxina. Vigile las concentraciones séricas de digoxina. Es posible que sea necesario reducir la dosis de sustratos sensibles P-gp como la digoxina cuando se coadministra junto con maribavir. |
| Antibióticos | | |
| claritromicina | Interacción no estudiada. Esperado: ↑ maribavir (Inhibición de CYP3A) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Anticonvulsivos | | |
| carbamazepina fenobarbital fenitoína | Interacción no estudiada. Esperado: ↓ maribavir (Inducción de CYP3A) | Se recomienda un ajuste de la dosis de maribavir a 1200 mg dos veces al día cuando se administra junto con estos anticonvulsivos. |
| Antifúngicos | | |
| ketoconazol (400 mg dosis única, maribavir 400 mg dosis única) | ↑ maribavir AUC 1.53 (1.44, 1.63) C _{max} 1.10 (1.01, 1.19) (Inhibición de CYP3A) | No se requiere ajuste de dosis. |
| voriconazol (200 mg dos veces al día, maribavir 400 mg dos veces al día) | Esperado: ↑ maribavir (Inhibición de CYP3A) ↔ voriconazole AUC 0.93 (0.83, 1.05) | No se requiere ajuste de dosis. |

| Medicamento por área terapéutica | Efecto en la razón de la media geométrica (IC del 90%) (probable mecanismo de acción) | Recomendaciones sobre la coadministración con maribavir |
|--|---|--|
| | C_{max} 1.00 (0.87, 1.15) (Inhibición de CYP2C19) | |
| Antihipertensivos | | |
| diltiazem | Interacción no estudiada. Esperado: ↑ maribavir (Inhibición de CYP3A) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Antimicobacterianos | | |
| rifabutina | Interacción no estudiada. Esperado: ↓ maribavir (Inducción de CYP3A) | No se recomienda la administración conjunta de maribavir y rifabutina debido a la posibilidad de una disminución de la eficacia de maribavir. |
| rifampicina (600 mg una vez al día, maribavir 400 mg dos veces al día) | ↓ maribavir AUC 0.40 (0.36, 0.44) C_{max} 0.61 (0.52, 0.72) C_{canal} 0.18 (0.14, 0.25) (Inducción de CYP3A y CYP1A2) | No se recomienda la administración conjunta de maribavir y rifampicina debido a la posibilidad de una disminución de la eficacia de maribavir. |

| | | |
|---|--|--|
| Antitusivos | | |
| dextrometorfano (dosis única de 30 mg, 400 mg de maribavir dos veces al día) | ↔ dextrorfano AUC 0.97 (0.94, 1.00) C _{max} 0.94 (0.88, 1.01) (Inhibición de CYP2D6) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Estimulantes del CNS | | |
| Productos a base de hierbas | | |
| Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) | Interacción no estudiada. Esperado: ↓ maribavir (Inducción de CYP3A) | No se recomienda la administración conjunta de maribavir y la hierba de San Juan debido a la posibilidad de una disminución de la eficacia de maribavir. |
| Agentes antivirales del VIH | | |
| Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa | | |
| Efavirenz Etravirina Nevirapina | Interacción no estudiada. Esperado: ↓ maribavir (Inducción de CYP3A) | Se recomienda un ajuste de la dosis de maribavir a 1200 mg dos veces al día cuando se administra junto con estos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. |
| Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa | | |
| Tenofovir disoproxilo Tenofovir alafénamida Abacavir Lamivudina Emtricitabina | Interacción no estudiada. Esperado: ↔ maribavir ↔ inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa | No se requiere ajuste de dosis. |
| Inhibidores de la proteasa | | |

| Medicamento por área terapéutica | Efecto en la razón de la media geométrica (IC del 90%) (probable mecanismo de acción) | Recomendaciones sobre la coadministración con maribavir |
|---|---|--|
| inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir (atazanavir, darunavir, lopinavir) | Interacción no estudiada. Esperado: ↑ maribavir (Inhibición de CYP3A) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Inhibidores de la transferencia de cadenas de integrasa | | |
| dolutegravir | Interacción no estudiada. Esperado: ↔ maribavir ↔ dolutegravir | No se requiere ajuste de dosis. |
| Inhibidores de la HMG-CoA reductasa | | |
| atorvastatina fluvastatina simvastatina | Interacción no estudiada. Esperado: ↑ Inhibidores de HMG-CoA reductasa (Inhibición de BCRP) | No se requiere ajuste de dosis. |
| rosuvastatina ^a | Interacción no estudiada. Esperado: ↑ rosuvastatina (Inhibición de BCRP) | El paciente debe ser monitoreado de cerca por eventos relacionados con la rosuvastatina, especialmente la aparición de miopatía y rabdomiólisis. |

| Inmunosupresores | | |
|--|---|---|
| ciclosporina ^a everolimus ^a sirolimus ^a | Interacción no estudiada. Esperado: ↑ ciclosporina, everolimus, sirolimus (Inhibición de CYP3A/P-gp) | Supervise con frecuencia los niveles de ciclosporina, everolimus y sirolimus, especialmente después del inicio y la interrupción de maribavir y ajuste la dosis, según sea necesario. |
| tacrolimus ^a | ↑ tacrolimus AUC 1.51 (1.39, 1.65) C _{max} 1.38 (1.20, 1.57) C _{canal} 1.57 (1.41, 1.74) (Inhibición de CYP3A/P-gp) | Controle con frecuencia los niveles de tacrolimus, especialmente después del inicio y después de la interrupción de maribavir y ajuste la dosis, según sea necesario. |
| Anticoagulantes orales | | |
| warfarina (dosis única de 10 mg, 400 mg de maribavir dos veces al día) | ↔ S-warfarina AUC 1.01 (0.95, 1.07) (Inhibición de CYP2C9) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Anticonceptivos orales | | |
| esteroides anticonceptivos orales de acción sistémica | Interacción no estudiada. Esperado: ↔ esteroides anticonceptivos orales (Inhibición de CYP3A) | No se requiere ajuste de dosis. |
| Sedantes | | |
| midazolam (0.075 mg/kg dosis única, maribavir 400 mg dos veces al día) | ↔ midazolam AUC 0.89 (0.79, 1.00) C _{max} 0.82 (0.70, 0.96) | No se requiere ajuste de dosis. |

↑ = aumenta, ↓ = disminuye, ↔ = no cambia

IC = intervalo de confianza; SD = dosis sencilla; QD = una vez al día; BID = Dos veces al día *AUC_{0-∞} para dosis sencilla, AUC₀₋₁₂ para dos veces al día dosis diaria.

Nota: la tabla no es exhaustiva pero proporciona ejemplos de interacciones clínicamente relevantes..

^a Consulte la información de prescripción respectiva.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

LIVTENCITY® (maribavir) debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes que se hayan sometido a un trasplante de órgano sólido o de células madre hematopoyéticas.

Posología.

La dosis recomendada de LIVTENCITY® (maribavir) es 400 mg (dos tabletas de 200 mg) dos veces al día resultando en una dosis diaria de 800 mg por 8 semanas. La duración del tratamiento puede necesitar individualizarse basándose en las características clínicas de cada paciente.

Coadministración con inductores de CYP3A

La coadministración de LIVTENCITY® (maribavir) con los inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A) rifampicina, rifabutina o hierba de San Juan no se recomienda debido a la posibilidad de una disminución de la eficacia de maribavir.

Si la coadministración de LIVTENCITY® (maribavir) con otros inductores de CYP3A fuertes o moderados (p. ej. carbamazepina, efavirenz, fenobarbital y fenitoína) no se puede evitar, la dosis de LIVTENCITY® (maribavir) debe incrementarse a 1200 mg dos veces al día.

Dosis olvidada

Los pacientes deben ser instruidos acerca del olvido de una dosis LIVTENCITY® (maribavir), si una dosis es olvidada y la próxima dosis está dentro de las siguientes 2 horas, deberán omitir la dosis olvidada y continuar con el esquema original. Los pacientes no deben duplicar su siguiente dosis o tomar más de la dosis prescrita.

Poblaciones especiales

Pacientes mayores

No se requiere un ajuste de dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de dosis de LIVTENCITY® (maribavir) para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. La administración de LIVTENCITY en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), incluyendo pacientes en diálisis, no ha sido estudiada. No se espera requerir ajustes de dosis para pacientes en diálisis debido a la alta unión a proteínas plasmáticas de maribavir.

Insuficiencia hepática.

No se requiere un ajuste de dosis de LIVTENCITY® (maribavir) para pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) o moderada (Child-Pugh Clase B). La administración de LIVTENCITY® (maribavir) en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C) no ha sido estudiada. No se sabe si la exposición a maribavir aumentará significativamente en pacientes con insuficiencia hepática grave. Por lo tanto, se sugiere cuidado cuando LIVTENCITY® (maribavir) se administra en pacientes con insuficiencia hepática severa (vea la sección 5.2).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de LIVTENCITY® (maribavir) en pacientes menores de 18 años de edad no se han establecido. No hay datos disponibles.

Método de administración

Uso oral.

LIVTENCITY® (maribavir) está destinado solo para uso oral y se puede tomar con o sin alimentos. La tableta recubierta de película puede tomarse como tableta completa, tableta triturada, o tableta triturada a través de una sonda nasogástrica u orogástrica.

Condición de venta: Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Inserto Versión de septiembre de 2022 allegado mediante radicado 20221235082
- IPP Versión de septiembre de 2022 allegado mediante radicado 20221235082

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante radicado 20221235082, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para el principio

Página 34 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

activo maribavir (LIVTENCITY®) en la indicación "...tratamiento de la infección y/o la enfermedad por citomegalovirus (CMV) que son refractarias (con o sin resistencia) a una o más terapias anteriores, incluyendo ganciclovir, valganciclovir, cidofovir o foscarnet en pacientes adultos que se han sometido a un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) o trasplante de órgano sólido (SOT).

Se debe considerar la orientación oficial sobre el uso apropiado de agentes antivirales."

En relación con la solicitud de protección de datos definida en el Decreto 2085 de 2002, la Sala solicita al interesado que dada la similaridad estructural con el ganciclovir y la posible existencia de resistencia cruzada (mutación pUL97) con ganciclovir y valganciclovir sustente que las diferencias son más que farmacocinéticas y se manifiestan en el mecanismo de acción para justificar la protección otorgada con base en el mencionado Decreto.

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

3.1.1.3. LAXENOL 10 MG

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

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 10 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reacciones adversas psiquiátricas

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

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

Reacciones cognitivas adversas

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

Actividades peligrosas

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

Inestabilidad hemodinámica

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

Los pacientes con trastornos cardíacos pueden tener un mayor riesgo. Evite el uso concomitante de otros medicamentos que también estén asociados con efectos cardíacos similares (por ejemplo, anfetaminas, otros agentes simpaticomiméticos, atropina, amoxapina, escopolamina,

Página 36 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antihistamínicos, otros agentes anticolinérgicos, amitriptilina, desipramina, otros antidepresivos tricíclicos). Monitoree a los pacientes para detectar cambios en la presión arterial, frecuencia cardíaca y síncope después de iniciar o aumentar la dosis de dronabinol.

Convulsiones

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

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

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

Abuso de sustancias múltiples

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

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

Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

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

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

Embarazo

Resumen de riesgo

El dronabinol, un cannabinoide sintético, puede causar daño fetal. Evite el uso de dronabinol en mujeres embarazadas. Aunque hay pocos datos publicados sobre el uso de cannabinoides sintéticos durante el embarazo, el uso de cannabis (p. Ej., Marihuana) durante el embarazo se ha

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

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

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

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

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

Lactancia

Resumen de riesgo

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

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

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

Uso geriátrico

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

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

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

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

Efecto del polimorfismo CYP2C9

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

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

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

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

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

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

Reacciones adversas comunes:

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

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

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

* Incidencia real del 3% al 10%

Reacciones adversas menos comunes:

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

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

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

Sistema musculoesquelético: Mialgias

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

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis
Piel: Enrojecimiento, sudoración
Sensorial: Dificultades en la visión.

Experiencia de postcomercialización

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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

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

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

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

Efectos cardíacos aditivos

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

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

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

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

Fármacos con alto contenido de proteínas

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

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

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Dosis inicial

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

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

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

Titulación de la dosis

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

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

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

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

Dosis inicial

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

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

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

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

Titulación de la dosis

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

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia dronabinol 10 mg cápsula blanda, las indicaciones “...en adultos para el tratamiento de: •Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA. •Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.”. Como soporte presenta diversas publicaciones, la mayoría desactualizadas, con alto riesgo de sesgo y bajo poder estadístico, con las cuales no es posible establecer un balance

Página 43 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

beneficio/daño favorable para dronabinol en las indicaciones solicitadas. Por tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica actualizada, con adecuado diseño metodológico y suficiente poder estadístico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.1.1.4. LAXENOL 5 MG

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

Composición:

- Cada capsula blanda contiene 5 mg de Dronabinol

Forma farmacéutica: Cápsula blanda

Indicaciones:

Indicado en adultos para el tratamiento de:

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

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas neuropsiquiátricas

Reacciones adversas psiquiátricas

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

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

Reacciones cognitivas adversas

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

Actividades peligrosas

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

Inestabilidad hemodinámica

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

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

Convulsiones

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

Sopese este riesgo potencial con los beneficios antes de prescribir dronabinol a pacientes con antecedentes de convulsiones, incluidos los que reciben medicación antiepiléptica o con otros

factores que pueden reducir el umbral convulsivo. Monitoree a los pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos para ver si el control de las convulsiones empeora durante el tratamiento con dronabinol.

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

Abuso de sustancias múltiples

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

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

Náuseas, vómitos o dolor abdominal paradójicos

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

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

Embarazo

Resumen de riesgo

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

publicados, se ha informado que las crías de ratas preñadas a las que se les administró delta-9-THC durante y después de la organogénesis exhiben neurotoxicidad con efectos adversos sobre el desarrollo cerebral, incluida la conectividad neuronal anormal y deficiencias en la función cognitiva y motora.

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

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

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

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

Lactancia

Resumen de riesgo

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

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

Uso geriátrico

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

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

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

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

Efecto del polimorfismo CYP2C9

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

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

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

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

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

Los estudios de pérdida de peso relacionada con el SIDA incluyeron 157 pacientes que recibieron dronabinol en una dosis de 2,5 mg dos veces al día y 67 que recibieron placebo. Los estudios de náuseas y vómitos relacionados con la quimioterapia contra el cáncer incluyeron a 317 pacientes

que recibieron dronabinol y 68 que recibieron placebo. En las tablas siguientes se muestra un resumen de las reacciones adversas en 474 pacientes expuestos a dronabinol en estudios. Los estudios de diferentes duraciones se combinaron considerando la primera ocurrencia de eventos durante los primeros 28 días.

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

Reacciones adversas comunes:

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

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

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

* Incidencia real del 3% al 10%

Reacciones adversas menos comunes:

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

Sistema cardiovascular: Hipotensión, inyección conjuntival.

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

Sistema musculoesquelético: Mialgias

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

Sistema respiratorio: Tos, rinitis, sinusitis

Piel: Enrojecimiento, sudoración

Sensorial: Dificultades en la visión.

Experiencia de postcomercialización

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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

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

Trastornos psiquiátricos: delirio, insomnio, ataque de pánico.

Trastornos vasculares: síncope.

Interacciones:

Efectos aditivos sobre el SNC

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

Efectos cardíacos aditivos

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

Efecto de otros fármacos sobre el dronabinol

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

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

Fármacos con alto contenido de proteínas

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

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

Página 50 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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

Dosis inicial

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

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

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

Titulación de la dosis

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

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

Dosis máxima: 10 mg dos veces al día.

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

Dosis inicial

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

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

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

Página 51 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Titulación de la dosis

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

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

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

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

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos encuentra que el interesado solicita para el producto de la referencia dronabinol 5 mg cápsula blanda, las indicaciones "...en adultos para el tratamiento de: •Anorexia asociada con la pérdida de peso en pacientes con SIDA. •Náuseas y vómitos asociados con la quimioterapia contra el cáncer en pacientes que no han respondido adecuadamente a los tratamientos antieméticos convencionales.". Como soporte presenta diversas publicaciones, la mayoría desactualizadas, con alto riesgo de sesgo y bajo poder estadístico, con las cuales no es posible establecer un balance beneficio/daño favorable para dronabinol en las indicaciones solicitadas. Por tanto, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente información clínica actualizada, adecuado diseño metodológico y suficiente poder estadístico.

Adicionalmente, la Sala considera que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.1.2.1. TEZSPIRE®

Expediente : 20239625
Radicado : 20221235048
Fecha : 10/11/2022
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S.

Composición:

- Cada ml contiene 110 mg de Tezepelumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tezspire® está indicado como tratamiento adyuvante de mantenimiento en adultos y adolescentes de 12 años y mayores con asma severa cuyo control es inadecuado a pesar de dosis altas de corticosteroides inhalados más otros medicamentos para tratamiento de mantenimiento.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Exacerbaciones agudas del asma

Tezspire® no se debe usar para tratar exacerbaciones agudas del asma.

Pueden ocurrir síntomas o exacerbaciones relacionadas con el asma durante el tratamiento. Los pacientes deben recibir instrucción para buscar orientación médica si su asma continúa sin ser controlada o empeora después de iniciar el tratamiento.

Corticosteroides

No se recomienda la discontinuación abrupta de los corticosteroides después de iniciar el tratamiento. La reducción de las dosis del corticosteroide, si es apropiada, debe ser gradual y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad (por ej., anafilaxia, erupción cutánea) después de la administración de tezepelumab (ver sección 4.8). Estas reacciones pueden ocurrir en el término de horas después de la administración, pero en algunos casos tiene una aparición tardía (es decir, días).

Una historia de anafilaxia no relacionada con tezepelumab puede ser un factor de riesgo para anafilaxia luego de la administración de Tezspire®. De acuerdo con la práctica clínica, los pacientes se deben supervisar durante un tiempo apropiado después de la administración de Tezspire®.

En caso de una reacción grave de hipersensibilidad (por ej., anafilaxia), se debe discontinuar la administración de tezepelumab inmediatamente e iniciar el tratamiento apropiado según esté clínicamente indicado.

Infecciones graves

El bloqueo de la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) puede teóricamente aumentar el riesgo de infecciones graves. En estudios controlados con placebo, no se observó aumento de infecciones graves con tezepelumab.

Los pacientes con infecciones graves preexistentes deben ser tratados antes de iniciar el tratamiento con tezepelumab. Si los pacientes desarrollan una infección grave mientras están recibiendo tratamiento con tezepelumab, este se debe discontinuar hasta que se solucione la infección grave.

Eventos cardíacos graves

En un estudio clínico a largo plazo, se observó un desequilibrio numérico en los eventos cardíacos graves en pacientes tratados con tezepelumab comparado con placebo. No se ha establecido una relación causal entre tezepelumab y estos eventos ni se ha identificado una población de pacientes en riesgo de estos eventos.

Se debe advertir a los pacientes acerca de signos y síntomas sugestivos de un evento cardíaco (por ejemplo, dolor torácico, disnea, malestar, sensación de mareo o desmayo) y recomendar que

busquen atención médica inmediata si ocurren dichos síntomas. Si los pacientes desarrollan un evento cardíaco grave mientras están recibiendo tratamiento con tezepelumab, este se debe discontinuar hasta que se estabilice el evento agudo.

Actualmente no existen datos sobre repetición del tratamiento de los pacientes que desarrollan un evento cardíaco grave o infección grave.

Infección parasitaria (helmíntica)

El TSLP puede estar involucrado en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. La participación de los pacientes con infecciones helmínticas conocidas fue excluida en estudios clínicos. Se desconoce si tezepelumab puede influir en la respuesta de un paciente contra infecciones helmínticas.

Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben ser tratados antes de iniciar tratamiento con tezepelumab. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo tratamiento y no responden al tratamiento antihelmíntico, se debe discontinuar la terapia con tezepelumab hasta que se solucione la infección.

Contenido de sodio

Este producto farmacéutico contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis de 210 mg, lo cual significa que es esencialmente 'libre de sodio'.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante el tratamiento son artralgia (3,8%) y faringitis (4.1%).

Lista tabulada de reacciones adversas

En estudios clínicos en pacientes con asma severa, un total de 665 pacientes recibieron al menos una dosis de Tezspire® en estudios de 52 semanas de duración.

La frecuencia de reacciones adversas se define usando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$); y desconocidas (no se pueden calcular a partir de los datos

disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden descendente de gravedad.

Tabla 1 Lista de reacciones adversas

| Clase de sistema orgánico | Reacciones adversas | Frecuencia |
|--|--|------------|
| Infecciones e infestaciones | Faringitis ^a | Frecuentes |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Erupción cutánea ^b | Frecuentes |
| Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo | Artralgia | Frecuentes |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Reacción en el sitio de inyección ^c | Frecuentes |

^a La faringitis se definió por los siguientes términos preferidos agrupados: faringitis, faringitis bacteriana, faringitis estreptocócica y faringitis viral.

^b La erupción cutánea se definió por los siguientes términos preferidos agrupados: erupción cutánea, erupción cutánea pruriginosa, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea máculo-papular, erupción cutánea macular.

^c Ver 'Descripción de reacciones adversas seleccionadas'.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el sitio de la inyección

En los datos combinados de seguridad de los estudios PATHWAY y NAVIGATOR, las reacciones en el sitio de inyección (por ej., eritema en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección) ocurrieron a una tasa de 3,8% en los pacientes tratados con tezepelumab 210 mg subcutáneo cada 4 semanas (Q4W).

Población pediátrica

Se enroló un total de 82 adolescentes de 12 a 17 años con asma severa, no controlada, en el estudio de Fase 3 de 52 semanas NAVIGATOR. El perfil de seguridad en los adolescentes fue generalmente similar al de la población general del estudio.

Interacciones:

No se ha realizado estudios de interacción.

Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas en pacientes que están recibiendo tezepelumab.

No se espera un efecto clínicamente relevante de tezepelumab en la farmacocinética de medicamentos coadministrados para el asma. Según el análisis farmacocinético de la población, los medicamentos comúnmente administrados para el asma (incluyendo antagonistas de receptores de leucotrienos, teofilina/aminofilina y corticosteroides orales) no tuvieron efecto en la eliminación de tezepelumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología y método de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos experimentados en el diagnóstico y tratamiento del asma severa.

Posología

Adultos y adolescentes (12 años y mayores)

La dosis recomendada es de 210 mg de tezepelumab por inyección subcutánea cada 4 semanas.

Tezspire® está proyectado para tratamiento a largo plazo. Se debe tomar la decisión de continuar el tratamiento al menos anualmente según el nivel de control del asma del paciente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, debe ser administrada lo más pronto posible. A continuación, el paciente puede reanudar la dosificación el día de administración programado. Si ya es tiempo de la siguiente dosis, se debe administrar según lo planeado. No se debe administrar una dosis doble.

Poblaciones especiales

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes adultos mayores.

Alteración renal y hepática

No se requiere ajuste de la dosis para pacientes con alteración renal o hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Tezspire® en niños menores de 12 años. No hay datos disponibles.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- IPP versión 1-2022 allegada mediante radicado 20221235048
- Inserto:
 - jeringa prellenada: Doc. ID-004961608 v1.0 allegado mediante radicado 20221235048
 - Auto inyector: Doc. ID- 004961666 v.1.0. allegado mediante radicado 20221235048
- Instructivo de Uso:
 - jeringa prellenada: Doc. ID-004961614 v1.0.allegado mediante radicado 20221235048
 - Auto inyector: Doc. ID 004961667.allegado mediante radicado 20221235048

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita Evaluación farmacológica, Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, IPP versión 1-2022 allegada mediante radicado 20221235048, Inserto: jeringa prellenada: Doc. ID-004961608 v1.0 allegado mediante radicado 20221235048, Auto inyector: Doc. ID-004961666 v.1.0. allegado mediante radicado 20221235048, Instructivo de Uso: jeringa prellenada: Doc. ID-004961614 v1.0.allegado mediante radicado 20221235048, Auto inyector: Doc. ID 004961667.allegado mediante radicado 20221235048 para el producto TEZSPIRE® con principio activo Tezepelumab 110 mg/mL solución inyectable en la indicación: "...como tratamiento adyuvante de mantenimiento en adultos y adolescentes de

Página 58 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

12 años y mayores con asma severa cuyo control es inadecuado a pesar de dosis altas de corticosteroides inhalados más otros medicamentos para tratamiento de mantenimiento”.

Estudios preclínicos acordes con la naturaleza del principio activo en los cuales se evidenció incremento de riesgo de enfermedad hipertensiva durante el embarazo y prematuridad en animales de experimentación, estos estudios fueron suficientes para dar paso a estudios clínicos

Se realizaron varios estudios clínicos fase 1 y 2 que permitieron definir la dosis y sugirieron eficacia preliminar.

Como soporte clínico principal presenta el estudio NCT03347279 (NAVIGATOR) que incluyó 1061 pacientes entre 12 y 80 años con asma severa que presentaron más de 1 exacerbación en un año a pesar de recibir corticoide inhalado en dosis alta o medias más otro medicamento para asma. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir Tezepelumab 210 mg (529) o placebo (532) subcutáneamente cada 4 semanas durante 52 semanas. La variable principal fue la tasa anualizada de exacerbaciones del asma que fue de 0,93 con tezepelumab y 2,10 con placebo (Riesgo relativo, 0,44; IC del 95%, 0,37 a 0,53; P<0,001).

Un total de 77.1% de los pacientes en el grupo tezepelumab y de 80,8% en el grupo placebo informó un evento adverso; el 9,8% y el 13,7% informó un evento adverso grave, respectivamente. El porcentaje de pacientes que suspendieron el régimen fue del 6,8% en el grupo tezepelumab y 10,7% en el grupo placebo. Los eventos adversos más comunes fueron nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza y asma.

Adicionalmente, presenta resultados del estudio de extensión NCT03706079 (DESTINATION) los cuales sugieren que el efecto benéfico se mantiene sin que hayan aparecido nuevas señales de seguridad luego de 104 semanas de seguimiento.

La Sala requiere al interesado para que presente información clínica comparativa con productos biológicos con indicación en similar línea de tratamiento, adicionalmente presentar información clínica con mayor número de pacientes entre 12 y 18 años que permita establecer el balance riesgo beneficio en este grupo etario.

Revisada la versión 1 del PGR para el producto Tezspire se solicita:

1. Justificar la no inclusión de los riesgos potenciales importantes Infecciones serias, eventos cardiacos serios y neoplasias.

2. En caso de actualización del PGR, es necesario allegar actualizado el Resumen del PGR.

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

3.1.2.2. OPDAULAG®

Expediente : 20239832
Radicado : 20221236731
Fecha : 17/11/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A

Composición:

Cada ml contiene 4 mg de Relatlimab +12 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable para infusión intravenosa

Indicaciones:

Opdualag está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de 12 años y adultos con melanoma irresecable o metastásico.

Contraindicaciones:

Ninguna

Precauciones y advertencias:

Reacciones Adversas Inmunomediadas Graves y Mortales

OPDUALAG potencialmente rompe la tolerancia periférica e induce reacciones adversas inmunomediadas (IMAR) . Es posible que las IMAR importantes enumeradas en la sección de Advertencias y Precauciones no incluyan todas las posibles IMAR graves y mortales.

Las IMAR, que pueden ser graves o mortales, pueden ocurrir en cualquier sistema de órganos o tejido. Las IMAR pueden ocurrir en cualquier momento después de comenzar el tratamiento con anticuerpos bloqueadores de LAG-3 y PD-1/PD-L1. Si bien las IMAR generalmente se manifiestan durante el tratamiento, también pueden manifestarse después de su discontinuación.

Página 60 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La identificación temprana y el tratamiento de las IMAR son esenciales para garantizar un uso seguro. Monitorear de cerca a los pacientes en busca de síntomas y signos que puedan ser manifestaciones clínicas de IMAR subyacentes. Evaluar las enzimas hepáticas, la creatinina y la función tiroidea en condición basal y periódicamente durante el tratamiento. En caso de sospecha de IMAR, realizar los estudios adecuados para descartar etiologías alternativas, incluidas infecciones. Instituir el manejo médico de inmediato, incluida la consulta a especialistas, según corresponda.

Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad. En general, si se requiere interrumpir o discontinuar OPDUALAG, administrar terapia con corticosteroides sistémicos (1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta que el cuadro mejore a Grado 1 o menos. Tras la mejora a Grado 1 o menos, iniciar una reducción gradual de los corticosteroides y continuar disminuyendo durante al menos 1 mes. Considerar la administración de otros inmunosupresores sistémicos en pacientes cuyas IMAR no se controlen con la terapia con corticosteroides.

Las pautas de manejo de toxicidades para reacciones adversas que no necesariamente requieren esteroides sistémicos (por ejemplo, endocrinopatías y reacciones dermatológicas) se analizan a continuación.

Neumonitis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar neumonitis inmunomediada, que puede ser mortal. En pacientes tratados con otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1, la incidencia de neumonitis es mayor en pacientes que han recibido radiación torácica previa.

Se produjo neumonitis inmunomediada en el 3.7% (13/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (2.3%). La neumonitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 0.8% y a la suspensión de OPDUALAG en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticoides sistémicos en el 100% (13/13) de los pacientes con neumonitis. La neumonitis se resolvió en el 85% de los 13 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por neumonitis, 5 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, ninguno tuvo recurrencia de la neumonitis.

Colitis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar colitis inmunomediada, definida como la necesidad del uso de corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Un síntoma común incluido en la

definición de colitis fue la diarrea. Se ha notificado infección o reactivación de citomegalovirus en pacientes con colitis inmunomediada refractaria a los corticosteroides. En caso de colitis refractaria a los corticosteroides, se debe considerar repetir el estudio infeccioso para descartar etiologías alternativas.

Se produjo diarrea o colitis inmunomediada en el 7% (24/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (4.5%). La colitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 2% y a la suspensión de OPDUALAG en el 2.8% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (24/24) de los pacientes con diarrea o colitis. La colitis se resolvió en el 83% de los 24 pacientes. De los 10 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por colitis, 9 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 67% tuvo recurrencia de la colitis.

Hepatitis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar hepatitis inmunomediada, definida como la necesidad del uso de corticosteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara.

Se produjo hepatitis inmunomediada en el 6% (20/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 4 (0.6%), Grado 3 (3.4%) y Grado 2 (1.4%). La hepatitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 1.7% y a la suspensión de OPDUALAG en el 2.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (20/20) de los pacientes con hepatitis. La hepatitis se resolvió en el 70% de los 20 pacientes. De los 8 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por hepatitis, 6 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 50% tuvo recurrencia de la hepatitis.

Endocrinopatías Inmunomediadas

Insuficiencia Suprarrenal

OPDUALAG puede causar insuficiencia suprarrenal primaria o secundaria. Para la insuficiencia suprarrenal de Grado 2 o superior, iniciar tratamiento sintomático, incluido reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender OPDUALAG según la gravedad.

Se produjo insuficiencia suprarrenal en el 4.2% (15/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.4%) y Grado 2 (2.5%). La insuficiencia

suprarrenal condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 1.1% y a la suspensión de OPDUALAG en el 0.8% de los pacientes.

Aproximadamente el 87% (13/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 87% (13/15) de los pacientes con insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en el 33% de los 15 pacientes. De los 3 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por insuficiencia suprarrenal, los 3 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas.

Hipofisitis

OPDUALAG puede causar hipofisitis inmunomediada. La hipofisitis puede presentarse con síntomas agudos asociados con efecto de masa, como cefalea, fotofobia o defectos del campo visual. La hipofisitis puede causar hipopituitarismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad.

Se produjo hipofisitis en el 2.5% (9/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.3%) y Grado 2 (1.4%). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 0.3% y a la suspensión de OPDUALAG en el 0.6% de los pacientes.

Todos los pacientes (9/9) con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal. Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (9/9) de los pacientes con hipofisitis. La hipofisitis se resolvió en el 22% de los 9 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por hipofisitis, ninguno reinició OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas.

Trastornos Tiroideos

OPDUALAG puede causar trastornos tiroideos inmunomediados. La tiroiditis puede presentarse con o sin endocrinopatía. El hipotiroidismo puede seguir al hipertiroidismo. Iniciar terapia de reemplazo hormonal o tratamiento médico según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad.

Tiroiditis

Se produjo tiroiditis en el 2.8% (10/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (1.1%). La tiroiditis no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG. La tiroiditis provocó la suspensión de OPDUALAG en el 0.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 20% (2/10) de los pacientes con tiroiditis. La tiroiditis se resolvió en el 90% de los 10 pacientes. Para el único paciente en el que se suspendió

OPDUALAG por tiroiditis, OPDUALAG se reinició después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la tiroiditis.

Hipertiroidismo

Se produjo hipertiroidismo en el 6% (22/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (1.4%). El hipertiroidismo no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG. El hipertiroidismo provocó la suspensión de OPDUALAG en el 0.3% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 23% (5/22) de los pacientes. El hipertiroidismo se resolvió en el 82% de los 22 pacientes. Para el único paciente en el que se suspendió OPDUALAG por hipertiroidismo, OPDUALAG se reinició después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia del hipertiroidismo.

Hipotiroidismo

Se produjo hipotiroidismo en el 17% (59/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 2 (11%). El hipotiroidismo condujo a la discontinuación de los pacientes.

Ninguno de los pacientes con hipotiroidismo requirió corticosteroides sistémicos. El hipotiroidismo se resolvió en el 12% de los 59 pacientes. De los 9 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por hipotiroidismo, 6 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 33% tuvo recurrencia del hipotiroidismo.

Diabetes Mellitus Tipo 1, que Puede Presentarse con Cetoacidosis Diabética

Monitorear a los pacientes en busca de hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Iniciar tratamiento con insulina según esté clínicamente indicado. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad .

Se produjo diabetes en el 0.3% (1/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, una reacción adversa de Grado 3 (0.3%) y ningún caso de cetoacidosis diabética. La diabetes no condujo a la discontinuación permanente o la suspensión de OPDUALAG en ningún paciente.

Nefritis Inmunomediada con Disfunción Renal

OPDUALAG puede causar nefritis inmunomediada, que se define como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad .

Se produjo nefritis inmunomediada y disfunción renal en el 2% (7/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (1.1%) y Grado 2 (0.8%). La nefritis inmunomediada y la disfunción renal condujeron a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 0.8% y a la suspensión de OPDUALAG en el 0.6% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (7/7) de los pacientes con nefritis y disfunción renal. La nefritis y la disfunción renal se resolvieron en el 71% de los 7 pacientes. De los 2 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por nefritis o disfunción renal, 1 reinició OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones Adversas Dermatológicas Inmunomediadas

OPDUALAG puede causar erupciones o dermatitis inmunomediadas, definidas como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. Se ha producido dermatitis exfoliativa, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, con anticuerpos bloqueadores de PD-1/L-

1. Los emolientes tópicos y/o los corticosteroides tópicos pueden ser adecuados para tratar las erupciones no exfoliativas de leves a moderadas. Suspender o discontinuar permanentemente OPDUALAG según la gravedad.

Se produjo erupción inmunomediada en el 9% (33/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (3.4%). La erupción inmunomediada no condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG. La erupción inmunomediada provocó la suspensión de OPDUALAG en el 1.4% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 88% (29/33) de los pacientes con erupción inmunomediada. La erupción se resolvió en el 70% de los 33 pacientes. De los 5 pacientes en los que se suspendió OPDUALAG por erupción inmunomediada, 4 reiniciaron OPDUALAG después de la mejoría de los síntomas; de estos, el 25% tuvo recurrencia de la erupción inmunomediada.

Miocarditis Inmunomediada

OPDUALAG puede causar miocarditis inmunomediada, que se define como la necesidad del uso de esteroides y la ausencia de una etiología alternativa clara. El diagnóstico de miocarditis inmunomediada requiere un alto índice de sospecha. Los pacientes con síntomas cardíacos o cardiopulmonares deben ser evaluados para detectar una posible miocarditis. Si se sospecha miocarditis, suspender la dosis, iniciar de inmediato esteroides en altas dosis (prednisona o metilprednisolona de 1 a 2 mg/kg/día) y programar sin demora una consulta de cardiología con

estudio de diagnóstico. Si se confirma clínicamente, discontinuar permanentemente OPDUALAG por miocarditis de Grado 2-4.

Se produjo miocarditis en el 1.7% (6/355) de los pacientes que recibieron OPDUALAG, incluidas reacciones adversas de Grado 3 (0.6%) y Grado 2 (1.1%). La miocarditis condujo a la discontinuación permanente de OPDUALAG en el 1.7% de los pacientes.

Se requirieron corticosteroides sistémicos en el 100% (6/6) de los pacientes con miocarditis. La miocarditis se resolvió en el 100% de los 6 pacientes.

Otras Reacciones Adversas Inmunomediadas

Las siguientes IMAR clínicamente significativas ocurrieron con una incidencia de <1% (a menos que se indique lo contrario) en pacientes que recibieron OPDUALAG o se informaron con el uso de otros anticuerpos bloqueadores de PD-1/PD-L1. Se han notificado casos graves o mortales de algunas de estas reacciones adversas.

Cardíacas/vasculares: Pericarditis, vasculitis.

Sistema nervioso: Meningitis, encefalitis, mielitis y desmielinización, síndrome miasténico/miastenia grave (incluida exacerbación), síndrome de Guillain-Barré, paresia nerviosa, neuropatía autoinmune.

Oculares: Puede producirse uveítis, iritis y otras toxicidades inflamatorias oculares. Algunos casos pueden asociarse con desprendimiento de retina. Pueden ocurrir distintos grados de discapacidad visual, incluida ceguera. Si la uveítis ocurre en combinación con otras IMAR, considerar un síndrome similar al de Vogt-Koyanagi-Harada, ya que esto puede requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Gastrointestinales: Pancreatitis, incluyendo aumentos en los niveles séricos de amilasa y lipasa, gastritis, duodenitis.

Musculoesqueléticas y del tejido conectivo: Miositis/polimiositis, rabdomiólisis (y secuelas asociadas, incluida insuficiencia renal), artritis, polimialgia reumática.

Endocrinas: Hipoparatiroidismo.

Otras (hematológicas/inmunes): Anemia hemolítica, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de Kikuchi), sarcoidosis, púrpura trombocitopénica inmune, rechazo de trasplante de órganos sólidos.

Reacciones Relacionadas con la infusión

OPDUALAG puede causar reacciones graves relacionadas con la infusión. Discontinuar OPDUALAG en pacientes con reacciones graves o potencialmente mortales relacionadas con la infusión. Interrumpir o reducir la velocidad de la infusión en pacientes con reacciones leves o moderadas relacionadas con la infusión.

En pacientes que recibieron OPDUALAG como infusión intravenosa de 60 minutos, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 7% (23/355) de los pacientes.

Complicaciones del Trasplante Alogénico de Células Madre Hematopoyéticas

Pueden ocurrir complicaciones mortales y otras complicaciones graves en pacientes que reciben un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (HSCT) antes o después de ser tratados con un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1/PD-L1. Las complicaciones relacionadas con el trasplante incluyen enfermedad hiperaguda de injerto contra huésped (GVHD), GVHD aguda, GVHD crónica, enfermedad venooclusiva hepática después de un acondicionamiento de intensidad reducida, y síndrome febril que requiere esteroides (sin una causa infecciosa identificada). Estas complicaciones pueden ocurrir a pesar de la terapia intermedia entre el bloqueo de PD-1/PD-L1 y el HSCT alogénico.

Seguir de cerca a los pacientes en busca de evidencia de complicaciones relacionadas con el trasplante e intervenir de inmediato. Considerar el beneficio frente a los riesgos del tratamiento con un anticuerpo bloqueador del receptor de PD-1/PD-L1 antes o después de un HSCT alogénico.

Toxicidad Embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, OPDUALAG puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto causó un aumento de abortos y muerte prematura de crías. Informar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con OPDUALAG y durante al menos 5 meses después de la última dosis de OPDUALAG.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan con mayor detalle en otras secciones del prospecto.

1. IMAR graves y mortales.
2. Reacciones relacionadas con la infusión.
3. Complicaciones del HSCT alogénico.

Experiencia en Ensayos Clínicos

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

La seguridad de OPDUALAG se evaluó en el RELATIVITY-047, un ensayo aleatorizado (1:1), a doble ciego, realizado en 714 pacientes con melanoma metastásico o irreseccable no tratado previamente. Los pacientes recibieron OPDUALAG intravenoso (nivolumab 480 mg y relatlimab 160 mg) cada 4 semanas (n=355) o nivolumab 480 mg por infusión intravenosa cada 4 semanas (n=359). Los pacientes fueron tratados con OPDUALAG o nivolumab hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable. La mediana de la duración de la exposición fue de 6 meses (rango: 0 a 31 meses) en los pacientes tratados con OPDUALAG y de 5 meses (rango: 0 a 32 meses) en los pacientes tratados con nivolumab.

Se produjeron reacciones adversas serias en el 36% de los pacientes tratados con OPDUALAG. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en \square 1% de los pacientes tratados con OPDUALAG fueron insuficiencia suprarrenal (1.4%), anemia (1.4%), colitis (1.4%), neumonía (1.4%), infarto agudo de miocardio (1.1%), dolor de espalda (1.1%), diarrea (1.1%), miocarditis (1.1%) y neumonitis (1.1%). Se produjo una reacción adversa mortal en 3 (0.8%) pacientes que fueron tratados con OPDUALAG; estas incluyeron linfocitosis hemofagocítica, edema agudo de pulmón y neumonitis.

OPDUALAG se discontinuó permanentemente debido a reacciones adversas en el 18% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente de OPDUALAG en \geq 1% de los pacientes incluyeron miocarditis (1.7%) y neumonitis (1.4%).

Se produjeron interrupciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron OPDUALAG. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis en \geq 2% de los pacientes que recibieron OPDUALAG fueron diarrea (3.9%), aumento de troponina (3.9%), aumento de AST (2.8%), aumento de troponina T (2.8%), aumento de ALT (2.3%), artralgia (2.3%), hipotiroidismo (2.3%), anemia (2%), fatiga (2%), neumonitis (2%) y exantema (2%).

Las reacciones adversas más comunes (\geq 20%) que ocurrieron en pacientes tratados con OPDUALAG fueron dolor musculoesquelético (45%), fatiga (39%), erupción cutánea (28%), prurito

(25%) y diarrea (24%). Las anomalías de laboratorio más comunes ($\geq 20\%$) que ocurrieron en pacientes tratados con OPDUALAG fueron disminución de la hemoglobina (37%), disminución de los linfocitos (32%), aumento de AST (30%), aumento de ALT (26%) y disminución del sodio (24%). Las Tablas 3 y 4 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el estudio RELATIVITY-047.

Tabla 3: Reacciones Adversas en $\geq 15\%$ de los Pacientes - RELATIVITY-047

| Reacción adversa | OPDUALAG (n=355) | | Nivolumab (n=359) | |
|--|----------------------|----------------|----------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Musculoesqueléticas y del tejido conectivo | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^a | 45 | 4.2 | 31 | 1.7 |
| Generales | | | | |
| Fatiga | 39 | 2 | 29 | 0.6 |
| Piel y tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción ^a | 28 | 1.4 | 21 | 1.9 |
| Prurito | 25 | 0 | 17 | 0.6 |
| Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea ^a | 24 | 2 | 17 | 1.4 |
| Náuseas | 17 | 0.6 | 14 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | |
| Dolor de cabeza | 18 | 0.3 | 12 | 0.3 |
| Endocrinas | | | | |
| Hipotiroidismo ^a | 17 | 0 | 14 | 0 |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 15 | 0.6 | 7 | 0.3 |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | | | | |
| Tos ^a | 15 | 0.3 | 11 | 0 |

La toxicidad se calificó según NCI CTCAE v5.

^a Incluye varios términos.

Las reacciones adversas clínicamente relevantes en $< 15\%$ de los pacientes que recibieron OPDUALAG incluyeron vtiligo, insuficiencia suprarrenal, miocarditis y hepatitis.

Tabla 4:) que Empeoraron desde la Condición Basal en Pacientes que Recibieron OPDUALAG en el RELATIVITY-047

| Anormalidad de laboratorio | OPDUALAG ^a | | Nivolumab ^a | |
|-------------------------------|-----------------------|----------------|------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Química | | | | |
| Aumento de AST | 30 | 2.3 | 22 | 1.4 |
| Aumento de ALT | 26 | 3.2 | 25 | 2 |
| Disminución de sodio | 24 | 1.2 | 21 | 0.6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 19 | 0.6 | 17 | 0.9 |
| Aumento de creatinina | 19 | 0 | 16 | 0 |
| Hematología | | | | |
| Disminución de hemoglobina | 37 | 2.7 | 31 | 3.5 |
| Disminución de linfocitos | 32 | 2.5 | 24 | 2.9 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en la cantidad de pacientes que tenían disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDUALAG (rango: 280 a 342 pacientes) y grupo de nivolumab (rango: 276 a 345 pacientes).

Interacciones:

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología/dosis y administración

Dosis Recomendada

La dosis recomendada de OPDUALAG para pacientes adultos y pacientes pediátricos de 12 años de edad o mayores que pesen al menos 40 kg es de 480 mg de nivolumab y 160 mg de relatlimab administrados por vía intravenosa cada 4 semanas hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

No se ha establecido la dosis recomendada para pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen menos de 40 kg.

Modificaciones de la Dosis Recomendada

No se recomienda una reducción de la dosis de OPDUALAG. En general, suspender OPDUALAG en caso de reacciones adversas inmunomediadas (IMAR) graves (Grado 3). Discontinuar de forma permanente OPDUALAG en caso de IMAR potencialmente mortales (Grado 4), IMAR graves recurrentes (Grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o incapacidad para reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente por día dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

Las modificaciones de dosis para reacciones adversas que requieren un manejo diferente al de estas pautas generales se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas para Reacciones Adversas

| Reacción adversa | Gravedad ⁺ | Modificación de dosis |
|---|-----------------------|------------------------------|
| Reacciones adversas inmunomediadas [véase Advertencias y Precauciones (5.1)] | | |
| Neumonitis | Grado 2 | Suspender ^a |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Colitis | Grado 2 o 3 | Suspender ^a |
| | Grado 4 | Discontinuar permanentemente |

| Reacción adversa | Gravedad* | Modificación de dosis |
|---|---|---|
| Reacciones adversas inmunomediadas [véase Advertencias y Precauciones (5.1)] | | |
| Hepatitis | Aumento de AST/ALT a más de 3 y hasta 8 veces el ULN o Aumento de bilirrubina total a más de 1.5 y hasta 3 veces el ULN | Suspender ^a |
| | Aumento de AST o ALT a más de 8 veces el ULN, independientemente del nivel basal o Aumento de bilirrubina total a más de 3 veces el ULN | Discontinuar permanentemente |
| Endocrinopatías ^b | Grado 3 o 4 | Suspender hasta que el paciente esté clínicamente estable o discontinuar permanentemente dependiendo de la gravedad |

| | | |
|---|--|--|
| Nefritis con disfunción renal | Aumento de creatinina en sangre de Grado 2 o 3 | Suspender ^a |
| | Aumento de creatinina en sangre de Grado 4 | Discontinuar permanentemente |
| Afecciones dermatológicas exfoliativas | Sospecha de SJS, TEN o DRESS | Suspender |
| | SJS, TEN o DRESS confirmados | Discontinuar permanentemente |
| Miocarditis | Grado 2, 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Toxicidades neurológicas | Grado 2 | Suspender ^a |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |
| Otras reacciones adversas | | |
| Reacciones relacionadas con la infusión <i>[véase Advertencias y Precauciones (5.2)]</i> | Grado 1 o 2 | Interrumpir o disminuir la velocidad de infusión |
| | Grado 3 o 4 | Discontinuar permanentemente |

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, versión 5.0.

^a Reanudar en pacientes con resolución completa o parcial (Grado 0 a 1) después de la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar permanentemente si no se observa resolución completa o parcial dentro de las 12 semanas posteriores a la última dosis o no se puede reducir la prednisona a 10 mg por día (o equivalente) o menos dentro de las 12 semanas posteriores al inicio de los esteroides.

^b Dependiendo de la gravedad clínica, considerar suspender por endocrinopatías de Grado 2 hasta que los síntomas mejoren con terapia de reemplazo hormonal. Reanudar una vez que los síntomas agudos se hayan resuelto.

ALT = alanina aminotransferasa, AST = aspartato aminotransferasa, DRESS = erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, SJS = síndrome de Stevens Johnson, TEN = necrólisis epidérmica tóxica, ULN = límite superior del rango normal.

Preparación y Administración

OPDUALAG es una combinación de dosis fija de nivolumab y relatlimab.

Inspeccionar visualmente la solución en el vial del medicamento en busca de partículas y decoloración antes de la administración. OPDUALAG es una solución transparente a opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla. Desechar el vial si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas extrañas distintas de unas pocas partículas translúcidas a blancas.

Preparación

- Durante la preparación de la solución para infusión, usar una técnica aséptica para asegurar la esterilidad, ya que el producto no contiene conservantes.
- OPDUALAG puede administrarse diluido o sin diluir, y puede administrarse a una concentración final según se especifica en la Tabla 2 a continuación.
- Extraer el volumen requerido de OPDUALAG y transferirlo a un recipiente para uso intravenoso. OPDUALAG es compatible con bolsas para uso intravenoso de cloruro de polivinilo (PVC) plastificado con di(2-etilhexil)ftalato (DEHP), acetato de etilvinilo (EVA) y poliolefina (PO).
- Si se diluye OPDUALAG antes de la administración:
 - Diluir la solución de OPDUALAG con cloruro de sodio al 0.9% para uso inyectable, USP, o dextrosa al 5% para uso inyectable, USP, para preparar una infusión que cumpla con los parámetros de concentración final y volumen máximo de infusión como se especifica en la Tabla 2 a continuación.
 - Luego mezclar la solución diluida por inversión suave. No sacudir.
 - Desechar los viales parcialmente usados o los viales vacíos después de la preparación de la infusión.

Tabla 2: enes Máximos de infusión y Rangos de Concentración por Grupo de cientos

| Grupo de pacientes | Volumen máximo de infusión (mL o mL/kg) | Rango de concentración (mg/mL)* |
|--|--|--|
| Pacientes adultos que pesen al menos 40 kg y pacientes pediátricos de 12 años o más que pesen al menos 40 kg | 160 mL | Nivolumab: 3 mg/mL a 12 mg/mL Relatlimab: 1 mg/mL a 4 mg/mL |
| Pacientes adultos que pesen menos de 40 kg | 4 mL/kg | Nivolumab: 3 mg/mL a 12 mg/mL Relatlimab: 1 mg/mL a 4 mg/mL |

* El rango de concentración en cada grupo incluye 12 mg/mL de nivolumab y 4 mg/mL de relatlimab como límite superior, lo que representa un escenario en el que el medicamento se infunde sin dilución.

Almacenamiento de la Solución Preparada

Conservar la solución preparada ya sea:

- a temperatura ambiente y luz ambiente durante no más de 8 horas desde el momento de la preparación hasta el final de la infusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 8 horas desde el momento de la preparación;

-o-

en condiciones de refrigeración de 2°C a 8°C con protección contra la luz durante no más de 24 horas desde el momento de la preparación, lo que incluye el tiempo permitido para que la bolsa de infusión alcance temperatura ambiente y la duración de la infusión. Desechar la solución preparada si no se usa dentro de las 24 horas desde el momento de la preparación.

No congelar.

Administración

- Administrar la infusión durante 30 minutos a través de una vía intravenosa que contenga un filtro en línea de polietersulfona (PES), nailon o fluoruro de polivinilideno (PVDF) estéril, apirogénico, de baja unión a proteínas (con un tamaño de poro de 0.2 micrómetros a 1.2 micrómetros).
 - Enjuagar la vía intravenosa al final de la infusión.
 - No coadministrar otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20221236731
- IPP allegada mediante radicado No. 20221236731

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica; declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002, inserto e IPP allegado mediante radicado No. 20221236731, para el producto OPDAULAG®, principio activo relatlimab 4 mg + nivolumab 12 mg / mL solución inyectable para infusión intravenosa, en la indicación: “Opdualag está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos mayores de 12 años y adultos con melanoma irresecable o metastásico”.

Como soporte clínico principal de eficacia y seguridad allega el Estudio Relativity-047 (CA224047) (NCT03470922): Ensayo de fase 2/3, aleatorizado, doble ciego, que evaluó la combinación de dosis fija de relatlimab y nivolumab en comparación con nivolumab en pacientes con melanoma irresecable o metastásico no tratados previamente. La variable primaria de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) determinada por un comité de revisión central independiente y ciego (BICR, por sus siglas en inglés). Las variables secundarias de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la tasa de respuesta global (TRG) determinadas por el BICR. Los pacientes del grupo de la combinación de dosis fija recibieron 160 mg de relatlimab/480 mg de nivolumab y el grupo de nivolumab recibió una dosis 480 mg de Nivolumab. Ambos tratamientos se administraron en una única infusión intravenosa de 60 minutos cada 4 semanas.

Desde mayo de 2018 hasta diciembre de 2020, se aleatorizaron un total de 714 pacientes para recibir relatlimab + nivolumab (n = 355) o nivolumab (n = 359) en 111 sitios en América del Norte, América Central, América del Sur, Europa, Australia y Nueva Zelanda.

En el momento del primer corte de datos (marzo de 2021), la mediana de seguimiento era de 13,2 meses, y 470 pacientes (65,8%) habían interrumpido el tratamiento. El principal motivo de interrupción fue la progresión de la enfermedad (36,3% en el brazo de relatlimab+nivolumab y 46% en el brazo de nivolumab). La mediana de SLP fue de 10,1 meses (IC del 95%, 6,4 - 15,7) en el grupo de la combinación relatlimab+nivolumab en comparación con 4,6 meses (IC del 95%, 3,4 - 5,6) en el grupo con nivolumab (HR de progresión o muerte = 0,75 [IC del 95%, 0,62 - 0,92]; p = 0,006). El porcentaje de pacientes con SLP a los 12 meses fue del 47,7% (IC del 95%: 41,8 - 53,2) con relatlimab+nivolumab en comparación con el 36,0% (IC del 95%: 30,5 - 41,6) con nivolumab. El análisis final de supervivencia global (SG) no fue estadísticamente significativo (HR = 0,80; IC 95%: 0,64 - 1,01).

Con respecto a la seguridad, se encontró que aproximadamente el doble del número de sujetos en el brazo de relatlimab+nivolumab descontinuo el tratamiento debido a toxicidad (63 [17.7%]) comparado con la monoterapia de nivolumab (32 [8.9%]).

Adicionalmente, se produjeron reacciones adversas relacionadas con la infusión en el 5,9% de los pacientes que recibieron relatlimab+nivolumab y en el 3,6% de los pacientes que recibieron nivolumab. Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 en el 18,9% de los pacientes del grupo de relatlimab+nivolumab y en el 9,7% del grupo de nivolumab. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 más comunes en el grupo de relatlimab+nivolumab incluyeron niveles elevados de lipasa (en el 1,7% de los pacientes), alanina aminotransferasa (en el 1,4%) y aspartato aminotransferasa (en el 1,4%), así como la fatiga (en un 1,1%). Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento (de cualquier grado) que llevaron a la interrupción del tratamiento en el 14,6% de los pacientes del grupo de relatlimab-nivolumab en comparación con el 6,7% de los del grupo de nivolumab. Adicionalmente, tres muertes entre los pacientes que recibieron relatlimab+nivolumab (0,8%) estuvieron relacionadas con el tratamiento (linfocitosis hemofagocítica, edema pulmonar agudo y neumonitis), y dos muertes en el grupo de nivolumab (0,6%) relacionadas con el tratamiento (sepsis y miocarditis; neumonía).

En consecuencia y considerando que el último corte del estudio Relativity-047 (CA224047) corresponde a octubre de 2021 y dadas las características de la indicación solicitada "...tratamiento de pacientes pediátricos mayores de 12 años y adultos con melanoma irresecable o metastásico", la Sala solicita al interesado allegar información clínica

Página 77 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

actualizada del mismo que permita realizar un balance beneficio riesgo más robusto dado que hasta la fecha no existe correlación entre los desenlaces supervivencia libre de progresión y sobrevida global y en este último, los posibles beneficios son pequeños e inciertos con un mayor número de pacientes que suspendieron la terapia por toxicidad; y adicionalmente las evaluaciones de calidad de vida no muestran beneficio, mientras que la combinación (relatlimab-nivolumab) mostró un mayor número de eventos adversos.

Revisada la versión 2.0 del PGR para el producto Opdualag se solicita:
1. Allegar resumen de PGR en idioma español.

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

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. IDELVION® 500 UI.

Expediente : 20208092
Radicado : 20211156012 / 20221230188
Fecha : 02/11/2022
Interesado : CSL Behring Colombia, S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

IDELVION está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IDELVION, a cualquiera de sus componentes, a los excipientes o a la proteína del hámster.

Precauciones y advertencias:

Página 78 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Se ha informado de la formación del inhibidor al factor IX durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxis con un desafío posterior con el factor IX.

Pruebas de laboratorio de monitoreo

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

Página 79 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias). En pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. No se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia. No se han observado inhibidores en ensayos clínicos con IDELVION los cuales enrolaron pacientes previamente tratados. Se informó el desarrollo del inhibidor a FIX en un paciente sin tratamiento previo en un estudio clínico. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Con el uso de productos del factor IX, obtenidos de células CHO, con muy poca frecuencia se ha observado el desarrollo de anticuerpos a la proteína del hámster. No se han detectado anticuerpos de este tipo en ensayos clínicos con IDELVION.

No se han informado eventos trombóticos en ensayos clínicos con IDELVION.

Durante los ensayos clínicos abiertos con IDELVION realizados en 114 pacientes previamente tratados, se informaron 1078 eventos adversos emergentes del tratamiento en 103/114 (90,4 %)

Página 80 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sujetos que recibieron un total de 16567 inyecciones. De estos 1078 eventos, 18 se informaron como relacionados en 11/114 (9,6 %) sujetos. En el estudio completo con pacientes sin tratamiento previo, 11 de 12 PUPs tuvieron un total de 137 eventos adversos emergentes del tratamiento, de los cuales la mayoría fueron leves o moderados. 2 PUPs tuvieron 5 eventos considerados relacionados con IDELVION.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación se ha elaborado conforme a la clasificación de sistemas y órganos del MedDRA (SOC y término preferido).

La frecuencia de reacciones adversas se basa en el porcentaje de eventos relacionados en estudios clínicos con rIX-FP. Se estima en una base por paciente y por inyección y se dividen en las siguientes categorías conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y desconocida (no se puede calcular con la información disponible).

Los eventos adversos en la siguiente Tabla fueron de ensayos clínicos y el investigador los consideró relacionados:

| Clasificación estándar del MedDRA por sistema y órgano | Término de preferencia de MedDRA | Frecuencia por paciente | Frecuencia por inyección |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | Inhibición/Desarrollo de inhibidores del FIX* | Desconocida | Desconocida |

| | | | |
|---|-------------------|-----------------|-----------|
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Frecuentes | Raros |
| | Mareos | Frecuentes | Raros |
| Trastornos del sistema inmunitario | Hipersensibilidad | Frecuentes | Raros |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Erupción | Frecuentes | Raros |
| | Eccema | Poco frecuentes | Muy raros |

* Los datos son de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Notificación de reacciones adversas sospechosas

Es importante notificar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance de beneficios/riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales del cuidado de la salud que comuniquen cualquier reacción adversa sospechosa.

Interacciones:

No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes ≥ 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) \times aumento deseado del factor IX (% del normal o UI/dl) \times {recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl)}

Aumento esperado del factor IX (UI/dl o % del normal) = dosis (UI) \times recuperación (UI/dl por UI/kg)/peso corporal (kg)

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

Pacientes < 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 1 \text{ dl/kg}$$

Ejemplo

1. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$.

2. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % del normal).

Pacientes ≥ 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor IX (UI/dl)} \times 0,77 \text{ dl/kg}$$

Ejemplo

3. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave.

La dosis adecuada sería $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$.

4. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 32,5 \text{ UI/dl}$ (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días) |
|--|--|--|
| <u>Hemorragia</u> Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral | 30 – 60 | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado. |
| <u>Mayor</u> Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas | 60 – 100 | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| <u>Cirugía menor</u> Incluyendo extracción dental no complicada | 50 – 80 (nivel inicial) | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| <u>Cirugía mayor</u> | 60 – 100 (nivel inicial) | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |

Profilaxis

En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están

Página 85 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

La seguridad y eficacia de IDELVION en pacientes no tratados previamente es consistente con el perfil conocido de seguridad y eficacia de rIX-FP en pacientes adultos y pediátricos previamente tratados con hemofilia.

Población pediátrica

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

Monitoreo por presencia de inhibidores

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe disminuir la

velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006898 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.3. con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 8.0 allegado mediante radicado No. 20221230188
- Información para prescribir basada en el CCDS 13.0 de Marzo de 2022, allegado mediante radicado No. 20221230188

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022006898 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.3, para el producto **IDELVION® PROTEÍNA DE FUSIÓN RECOMBINANTE QUE UNE EL FACTOR IX DE COAGULACIÓN CON LA ALBÚMINA (RIX-FP), (ALBUTREPENONACOG ALFA) 500UI POLVO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**. Como soporte para la respuesta al auto en seguridad y eficacia el interesado presenta el estudio 3003 de fase 3b Brazo 4, Pacientes no tratados previamente (PUP) estudio clínico abierto multicéntrico con 12 pacientes pediátricos con hemofilia B (actividad endógena FIX del $\leq 2\%$) no tratados previamente (PUP), de los cuales 11 estaban en el rango de edad de 0 a 1 años. La mediana del número de días de exposición (DE) fue de 50 (rango de 22 a 146 DE) y 8 PUP lograron ≥ 50 DE durante los periodos de demanda, profilaxis, quirúrgicos y farmacocinéticos.

Los 12 PUP recibieron profilaxis de rutina, recibiendo 11 de ellos el régimen de 7 días. La mediana general de tiempo de profilaxis fue de 11,5 meses (rango: 3,1 a 32,3 meses). En los 9 PUP en el régimen de profilaxis de 7 días con > 6 meses de tratamiento la mediana de la tasa de sangrado anualizada (ABR) fue de 1,16 (rango de 0 a 3,1). Cinco de los 9 PUP tenían una ABR de 0. La mediana de la dosis mensual fue de 195,9 UI/kg (rango de 171,8 a 215,6 UI/kg) UI/kg para el régimen de profilaxis de 7 días (N = 9). Cinco sujetos recibieron tratamiento a demanda durante periodos variables antes de la profilaxis, con un número de DE que varió de 1 a 4. De los 37 eventos hemorrágicos observados en 10 PUP en todos los periodos de estudio, el 94 % se controló satisfactoriamente con 1 o 2 perfusiones

Página 87 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los sujetos presentaron un perfil de seguridad favorable que es consistente con los datos previamente presentados para PTPs. En PUPs, hubo un caso de formación de inhibidor contra FIX notificado como un evento adverso relacionado con Anticuerpo Anti Factor IX. En el estudio no se notificaron anticuerpos no neutralizantes frente a FIX, anticuerpos frente a proteína derivada de células CHO, reacciones anafilácticas ni muertes. La mayoría de los Eventos Adversos fueron leves o moderados.

Por lo anterior, la Sala acepta la solicitud del interesado y recomienda aprobar con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

IDELVION está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IDELVION, a cualquiera de sus componentes, a los excipientes o a la proteína del hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben

ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Se ha informado de la formación del inhibidor al factor IX durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxis con un desafío posterior con el factor IX.

Pruebas de laboratorio de monitoreo

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias). En pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. No se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia. No se han observado inhibidores en ensayos clínicos con IDELVION los cuales enrolaron pacientes previamente tratados. Se informó el desarrollo del inhibidor a FIX en un paciente sin tratamiento previo en un estudio clínico. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Con el uso de productos del factor IX, obtenidos de células CHO, con muy poca frecuencia se ha observado el desarrollo de anticuerpos a la proteína del hámster. No se han detectado anticuerpos de este tipo en ensayos clínicos con IDELVION.

No se han informado eventos trombóticos en ensayos clínicos con IDELVION.

Durante los ensayos clínicos abiertos con IDELVION realizados en 114 pacientes previamente tratados, se informaron 1078 eventos adversos emergentes del tratamiento en 103/114 (90,4 %) sujetos que recibieron un total de 16567 inyecciones. De estos 1078 eventos, 18 se informaron como relacionados en 11/114 (9,6 %) sujetos. En el estudio completo con pacientes sin tratamiento previo, 11 de 12 PUPs tuvieron un total de 137 eventos adversos emergentes del tratamiento, de los cuales la mayoría fueron leves o moderados. 2 PUPs tuvieron 5 eventos considerados relacionados con IDELVION.

Lista tabulada de reacciones adversas

Página 90 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNINMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La tabla que se presenta a continuación se ha elaborado conforme a la clasificación de sistemas y órganos del MedDRA (SOC y término preferido).

La frecuencia de reacciones adversas se basa en el porcentaje de eventos relacionados en estudios clínicos con rIX-FP. Se estima en una base por paciente y por inyección y se dividen en las siguientes categorías conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y desconocida (no se puede calcular con la información disponible).

Los eventos adversos en la siguiente Tabla fueron de ensayos clínicos y el investigador los consideró relacionados:

| Clasificación estándar del MedDRA por sistema y órgano | Término de preferencia de MedDRA | Frecuencia por paciente | Frecuencia por inyección |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | Inhibición/Desarrollo de inhibidores del FIX* | Desconocida | Desconocida |

| | | | |
|---|-------------------|-----------------|-----------|
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Frecuentes | Raros |
| | Mareos | Frecuentes | Raros |
| Trastornos del sistema inmunitario | Hipersensibilidad | Frecuentes | Raros |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Erupción | Frecuentes | Raros |
| | Eccema | Poco frecuentes | Muy raros |

* Los datos son de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Notificación de reacciones adversas sospechosas

Es importante notificar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance de beneficios/riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales del cuidado de la salud que comuniquen cualquier reacción adversa sospechosa.

Interacciones:

No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes ≥ 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) \times aumento deseado del factor IX (% del normal o UI/dl) \times {recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl)}

Aumento esperado del factor IX (UI/dl o % del normal) = dosis (UI) \times recuperación (UI/dl por UI/kg)/peso corporal (kg)

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

Pacientes < 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor IX (UI/dl) × 1 dl/kg

Ejemplo

5. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$.

6. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % del normal).

Pacientes ≥ 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) × aumento deseado del factor IX (UI/dl) × 0,77 dl/kg

Ejemplo

7. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave.

La dosis adecuada sería $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$.

8. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 32,5 \text{ UI/dl}$ (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días) |
|--|--|--|
| <u>Hemorragia</u> Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral | 30 – 60 | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado. |
| <u>Mayor</u> Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas | 60 – 100 | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| <u>Cirugía menor</u> Incluyendo extracción dental no complicada | 50 – 80 (nivel inicial) | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| <u>Cirugía mayor</u> | 60 – 100 (nivel inicial) | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |

Profilaxis

En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes

Página 95 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

La seguridad y eficacia de IDELVION en pacientes no tratados previamente es consistente con el perfil conocido de seguridad y eficacia de rIX-FP en pacientes adultos y pediátricos previamente tratados con hemofilia.

Población pediátrica

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

Monitoreo por presencia de inhibidores

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe

disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inseto Versión 8.0 allegado mediante radicado No. 20221230188 y la Información para prescribir basada en el CCDS 13.0 de Marzo de 2022, allegado mediante radicado No. 20221230188.

Aprobado PGR versión 3.4 del producto Idelvion. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.2. IDELVION® 2000 UI.

Expediente : 20207320
Radicado : 20211147012 / 20221230208
Fecha : 02/11/2022
Interesado : CSL Behring Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 2000 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

IDELVION está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IDELVI N, a cualquiera de sus componentes, a los excipientes o a la proteína del hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Se ha informado de la formación del inhibidor al factor IX durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxis con un desafío posterior con el factor IX.

Página 98 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pruebas de laboratorio de monitoreo

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del factor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias). En pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. No se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia. No se han observado inhibidores en ensayos clínicos con IDELVION los cuales enrolaron pacientes previamente tratados. Se informó el desarrollo del inhibidor FIX en un paciente sin tratamiento previo en un estudio clínico. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Página 99 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Con el uso de productos del factor IX, obtenidos de células CHO, con muy poca frecuencia se ha observado el desarrollo de anticuerpos a la proteína del hámster. No se han detectado anticuerpos de este tipo en ensayos clínicos con IDELVION.

No se han informado eventos trombóticos en ensayos clínicos con IDELVION.

Durante los ensayos clínicos abiertos con IDELVION realizados en 114 pacientes previamente tratados, se informaron 1078 eventos adversos emergentes del tratamiento en 103/114 (90,4 %) sujetos que recibieron un total de 16567 inyecciones. De estos 1078 eventos, 18 se informaron como relacionados en 11/114 (9,6 %) sujetos. En el estudio completo con pacientes sin tratamiento previo, 11 de 12 PUPs tuvieron un total de 137 eventos adversos emergentes del tratamiento, de los cuales la mayoría fueron leves o moderados. 2 PUPs tuvieron 5 eventos considerados relacionados con IDELVION.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación se ha elaborado conforme a la clasificación de sistemas y órganos del MedDRA (SOC y término preferido).

La frecuencia de reacciones adversas se basa en el porcentaje de eventos relacionados en estudios clínicos con rIX-FP. Se estima en una base por paciente y por inyección y se dividen en las siguientes categorías conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y desconocida (no se puede calcular con la información disponible).

Los eventos adversos en la siguiente Tabla fueron de ensayos clínicos y el investigador los consideró relacionados:

| Clasificación estándar del MedDRA por sistema y órgano | Término de preferencia de MedDRA | Frecuencia por paciente | Frecuencia por inyección |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | Inhibición/Desarrollo de inhibidores del FIX* | Desconocida | Desconocida |

Página 100 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| | | | |
|---|-------------------|-----------------|-----------|
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Frecuentes | Raros |
| | Mareos | Frecuentes | Raros |
| Trastornos del sistema inmunitario | Hipersensibilidad | Frecuentes | Raros |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Erupción | Frecuentes | Raros |
| | Eccema | Poco frecuentes | Muy raros |

¹ Los datos son de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Notificación de reacciones adversas sospechosas

Es importante notificar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance de beneficios/riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales del cuidado de la salud que comuniquen cualquier reacción adversa sospechosa.

Interacciones:

No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes ≥ 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (% del normal o UI/dl) x (recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl))

Aumento esperado del factor IX (UI/dl o % del normal) = dosis (UI) x recuperación (UI/dl por UI/kg) / peso corporal (kg)

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

Pacientes < 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (UI/dl) x 1 dl/kg

Ejemplo

1. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $20 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 1 \text{ dl/kg} = 1000 \text{ UI}$.

2. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $1000 \text{ UI}/25 \text{ kg} \times 1,0 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 40 \text{ UI/dl}$ (40 % del normal).

Pacientes > 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (UI/dl) x 0,77 dl/kg

Ejemplo

3. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería $80 \text{ kg} \times 50 \text{ UI/dl} \times 0,77 \text{ dl/kg} = 3080 \text{ UI}$.

4. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de $2000 \text{ UI} \times 1,3 \text{ (UI/dl por UI/kg)} = 32,5 \text{ UI/dl}$ (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días) |
|--|--|--|
| <u>Hemorragia</u> Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral | 30 – 60 | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado. |
| <u>Mayor</u> Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas | 60 – 100 | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| <u>Cirugía menor</u> Incluyendo extracción dental no complicada | 50 – 80 (nivel inicial) | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías |

| | | |
|----------------------|--------------------------|--|
| | | menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| <u>Cirugía mayor</u> | 60 – 100 (nivel inicial) | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |

Profilaxis

En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

La seguridad y eficacia de IDELVION en pacientes no tratados previamente es consistente con el perfil conocido de seguridad y eficacia de rIX-FP en pacientes adultos y pediátricos previamente tratados con hemofilia.

Población pediátrica

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

Monitoreo por presencia de inhibidores

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006897 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.1. con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 8.0allegado mediante radicado No. 20221230208

- Información para prescribir versión CCDS 13.0 de Marzo de 2022, allegado mediante radicado No. 20221230208

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022006897 emitido mediante Acta No. 19 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.1., para el producto IDELVION® 2000 UI, 2000 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa) Polvo para reconstituir a solución inyectable. Como soporte para la respuesta al auto en seguridad y eficacia el interesado presenta el estudio 3003 de fase 3b Brazo 4, Pacientes no tratados previamente (PUP) estudio clínico abierto multicéntrico con 12 pacientes pediátricos con hemofilia B (actividad endógena FIX del $\leq 2\%$) no tratados previamente (PUP), de los cuales 11 estaban en el rango de edad de 0 a 1 años. La mediana del número de días de exposición (DE) fue de 50 (rango de 22 a 146 DE) y 8 PUP lograron ≥ 50 DE durante los periodos de demanda, profilaxis, quirúrgicos y farmacocinéticos.

Los 12 PUP recibieron profilaxis de rutina, recibiendo 11 de ellos el régimen de 7 días. La mediana general de tiempo de profilaxis fue de 11,5 meses (rango: 3,1 a 32,3 meses). En los 9 PUP en el régimen de profilaxis de 7 días con > 6 meses de tratamiento la mediana de la tasa de sangrado anualizada (ABR) fue de 1,16 (rango de 0 a 3,1). Cinco de los 9 PUP tenían una ABR de 0. La mediana de la dosis mensual fue de 195,9 UI/kg (rango de 171,8 a 215,6 UI/kg) UI/kg para el régimen de profilaxis de 7 días (N = 9). Cinco sujetos recibieron tratamiento a demanda durante periodos variables antes de la profilaxis, con un número de DE que varió de 1 a 4. De los 37 eventos hemorrágicos observados en 10 PUP en todos los periodos de estudio, el 94 % se controló satisfactoriamente con 1 o 2 perfusiones

Los sujetos presentaron un perfil de seguridad favorable que es consistente con los datos previamente presentados para PTPs. En PUPs, hubo un caso de formación de inhibidor contra FIX notificado como un evento adverso relacionado con Anticuerpo Anti Factor IX. En el estudio no se notificaron anticuerpos no neutralizantes frente a FIX, anticuerpos frente a proteína derivada de células CHO, reacciones anafilácticas ni muertes. La mayoría de los Eventos Adversos fueron leves o moderados.

Por lo anterior, la Sala acepta la solicitud del interesado y recomienda aprobar con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 2000 UI de Proteína de fusión recombinante que une el Factor IX de coagulación con la albúmina (RIX-FP), (albutrepenonacog alfa)

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Profilaxis y tratamiento de sangrados en pacientes con hemofilia B (deficiencia del factor IX congénito) inclusive el control y prevención de sangrados en entornos quirúrgicos.

Contraindicaciones:

IDELVION está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a IDELVI N, a cualquiera de sus componentes, a los excipientes o a la proteína del hámster.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. El producto contiene rastros de las proteínas del hámster. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, suspenda el medicamento de inmediato e inicie un tratamiento adecuado. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de IDELVION y que se comuniquen con su médico. Todos los productos con el factor IX pueden provocar reacciones alérgicas. Se recomienda que las administraciones iniciales del factor IX, deben ser realizadas bajo la supervisión del médico para que se pueda brindar la atención médica adecuada ante reacciones alérgicas.

Inhibidores

Se ha informado de la formación del inhibidor al factor IX durante la terapia de reemplazo del factor con IDELVION en el tratamiento de la hemofilia B. Los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (UB) utilizando exámenes biológicos adecuados.

Realizar un ensayo que mide la concentración del inhibidor contra el factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Se recomienda un centro de tratamiento especializado de la hemofilia que debe ser contactado en caso de que el sangrado no pueda ser controlado o que se sospeche el desarrollo del inhibidor.

En la bibliografía ha habido informes que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor del factor IX y las reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados por la presencia de un inhibidor. Se debe observar que los pacientes con inhibidores del factor IX podrán estar ante un riesgo aumentado de anafilaxis con un desafío posterior con el factor IX.

Pruebas de laboratorio de monitoreo

Para confirmar que los niveles adecuados del factor IX han sido alcanzados y mantenidos, monitorear la actividad plasmática del actor IX mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Los resultados del factor IX pueden ser afectados por el tipo de reactivo de tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) utilizado. La medición con un ensayo de coagulación en una etapa que utiliza un reactivo TTPa basado en caolín o el reactivo TTPa Actin FS podrá probablemente resultar en una subestimación del nivel de la actividad.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre IDELVION a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Con el uso de productos con el factor IX, se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, quemazón o picazón en el sitio de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, dolor de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias). En

pocos casos, estas reacciones han progresado en una anafilaxis y estas han ocurrido cerca del momento de desarrollo de los inhibidores del factor IX. No se han observado reacciones anafilácticas en ensayos clínicos con IDELVION.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor IX. Si se presentan estos inhibidores, se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia. No se han observado inhibidores en ensayos clínicos con IDELVION los cuales enrolaron pacientes previamente tratados. Se informó el desarrollo del inhibidor FIX en un paciente sin tratamiento previo en un estudio clínico. Se ha observado el desarrollo del inhibidor en la experiencia poscomercialización con IDELVION.

Con el uso de productos del factor IX, obtenidos de células CHO, con muy poca frecuencia se ha observado el desarrollo de anticuerpos a la proteína del hámster. No se han detectado anticuerpos de este tipo en ensayos clínicos con IDELVION.

No se han informado eventos trombóticos en ensayos clínicos con IDELVION.

Durante los ensayos clínicos abiertos con IDELVION realizados en 114 pacientes previamente tratados, se informaron 1078 eventos adversos emergentes del tratamiento en 103/114 (90,4 %) sujetos que recibieron un total de 16567 inyecciones. De estos 1078 eventos, 18 se informaron como relacionados en 11/114 (9,6 %) sujetos. En el estudio completo con pacientes sin tratamiento previo, 11 de 12 PUPs tuvieron un total de 137 eventos adversos emergentes del tratamiento, de los cuales la mayoría fueron leves o moderados. 2 PUPs tuvieron 5 eventos considerados relacionados con IDELVION.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación se ha elaborado conforme a la clasificación de sistemas y órganos del MedDRA (SOC y término preferido).

La frecuencia de reacciones adversas se basa en el porcentaje de eventos relacionados en estudios clínicos con rIX-FP. Se estima en una base por paciente y por inyección y se dividen en las siguientes categorías conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y desconocida (no se puede calcular con la información disponible).

Los eventos adversos en la siguiente Tabla fueron de ensayos clínicos y el investigador los consideró relacionados:

| Clasificación estándar del MedDRA por sistema y órgano | Término de preferencia de MedDRA | Frecuencia por paciente | Frecuencia por inyección |
|---|---|--------------------------------|---------------------------------|
| Trastornos sanguíneos y del sistema linfático | Inhibición/Desarrollo de inhibidores del FIX* | Desconocida | Desconocida |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Frecuentes | Raros |
| | Mareos | Frecuentes | Raros |
| Trastornos del sistema inmunitario | Hipersensibilidad | Frecuentes | Raros |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Erupción | Frecuentes | Raros |
| | Eccema | Poco frecuentes | Muy raros |

* Los datos son de ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la intensidad de las reacciones adversas en niños sean similares a la de adultos.

Notificación de reacciones adversas sospechosas

Es importante notificar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance de beneficios/riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales del cuidado de la salud que comuniquen cualquier reacción adversa sospechosa.

Página 111 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones:

No se han informado interacciones de IDELVION con otros medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Se debe iniciar el tratamiento con IDELVION bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y que se revise el uso periódicamente, debe decidir sobre el uso de un paciente del tratamiento domiciliario del sangrado y sobre la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia B.

Posología

La dosis y duración de la terapia sustitutiva depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente y su respuesta.

La cantidad de unidades del factor IX administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de la OMS para productos del factor IX. Una unidad internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a esa cantidad del factor IX en un ml de plasma humano normal. La actividad del factor IX en plasma se expresa como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor IX en plasma).

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) del factor IX por kg de peso corporal se espera que aumente el nivel circulante del factor IX en un promedio de 1,3 UI/dl (1,3 % del normal) en pacientes ≥ 12 años de edad y en 1,0 UI/dl (1,0 % del normal) en pacientes < 12 años de edad. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

Unidades necesarias (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (% del normal o UI/dl) x (recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl))

Aumento esperado del factor IX (UI/dl o % del normal) = dosis (UI) x recuperación (UI/dl por UI/kg) / peso corporal (kg)

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

Para la determinación de la dosis de mantenimiento adecuada considere la semivida extendida del producto.

Pacientes < 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (UI/dl) x 1 dl/kg

Ejemplo

1. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 20 kg con hemofilia B grave. La dosis adecuada sería 20 kg x 50 UI/dl x 1 dl/kg = 1000 UI.

2. Se debe esperar que una dosis de 1000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 25 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de 1000 UI/25 kg x 1,0 (UI/dl por UI/kg) = 40 UI/dl (40 % del normal).

Pacientes > 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 1,3 UI/dl por 1 UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor IX (UI/dl) x 0,77 dl/kg

Ejemplo

3. Se necesita un nivel máximo de 50 % del normal en un paciente de 80 kg con hemofilia B grave.

La dosis adecuada sería 80 kg x 50 UI/dl x 0,77 dl/kg = 3080 UI.

4. Se debe esperar que una dosis de 2000 UI de IDELVION, administrada a un paciente de 80 kg, resulte en un aumento máximo posinyección del factor IX de 2000 UI x 1,3 (UI/dl por UI/kg) = 32,5 UI/dl (32,5 % del normal).

Las siguientes tablas se pueden usar como orientación para la dosis en caso de episodios de sangrado y cirugía:

| Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico | Nivel necesario del factor IX (%) (UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días) |
|--|---|--|
| Hemorragia Hemartrosis menor o moderada, sangrado muscular (excepto iliopsoas) o sangrado oral | 30 – 60 | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de los sangrados. La dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas si hay más evidencia de sangrado. |
| Mayor Hemorragias con riesgo de muerte, sangrado muscular profundo incluso iliopsoas | 60 – 100 | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento semanalmente hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| Cirugía menor Includiendo extracción dental no complicada | 50 – 80 (nivel inicial) | Una dosis única debe ser suficiente para la mayoría de las cirugías |

| | | |
|----------------------|--------------------------|--|
| | | menores. Si fuera necesario, una dosis de mantenimiento después de 48 a 72 horas hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |
| <u>Cirugía mayor</u> | 60 – 100 (nivel inicial) | Repetir cada 48 a 72 horas durante la primera semana, y luego la dosis de mantenimiento 1 o 2 veces por semana hasta que se detenga el sangrado y se logre la cicatrización. |

Profilaxis

En el tratamiento profiláctico de rutina contra el sangrado en pacientes > 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es de 25 a 50 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 50 a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 14 días pueden cambiarse a 100 UI/kg cada 21 días. Ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Pacientes que no han recibido tratamiento previamente

La seguridad y eficacia de IDELVION en pacientes no tratados previamente es consistente con el perfil conocido de seguridad y eficacia de rIX-FP en pacientes adultos y pediátricos previamente tratados con hemofilia.

Población pediátrica

Para el tratamiento profiláctico de rutina para prevenir el sangrado en pacientes < 12 años con hemofilia B, el régimen recomendado es 25 a 55 UI/kg una vez por semana. Los pacientes que están bien controlados en un régimen de 7 días pueden cambiarse a 75 UI/kg una vez cada 10 o 14 días. Se debe ajustar el régimen de dosis sobre la base del cuadro clínico de un paciente y su respuesta.

Población anciana

La posología y el método de administración en personas ancianas (> 65 años) no ha sido determinada en estudios clínicos.

Monitoreo por presencia de inhibidores

Se debe monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Método de administración

Uso intravenoso.

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase inserto. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de IDELVION, se debe disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el Inserto Versión 8.0 allegado mediante radicado No. 20221230208 y la Información para prescribir versión CCDS 13.0 de Marzo de 2022, allegado mediante radicado No. 20221230208.

Aprobado PGR versión 3.4 del producto Idelvion. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.3. YUFLYMA®

Expediente : 20209185
Radicado : 20211166785 / 20221230250
Fecha : 03/11/2022
Interesado : Catalent Belgium S.A

Composición:

Cada 0.4 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Yuflyma en combinación con metotrexato, está indicado para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, incluido metotrexato, ha sido insuficiente.
- el tratamiento de la artritis reumatoide grave, activa y progresiva en adultos no tratados previamente con metotrexato.

Yuflyma pueden ser administrado en monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular según lo medido por rayos X y mejorar el rendimiento físico, cuando se administra en combinación con metotrexato.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Yuflyma en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular activa, en los pacientes de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME). Yuflyma puede ser administrado como monoterapia en caso de intolerancia al metotrexato o cuando el tratamiento continuado con metotrexato es inapropiado. Adalimumab no se ha estudiado en pacientes de menos de 2 años.

Artritis asociada a entesitis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la artritis asociada a entesitis activa en los pacientes a partir de 6 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Yuflyma está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa grave que presentan una respuesta insuficiente al tratamiento convencional.

Espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA

Yuflyma está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial grave sin evidencia radiográfica de EA, pero con signos objetivos de inflamación por un aumento de la PCR y/o RMN, que hayan tenido una respuesta inadecuada o que sean intolerantes a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Artritis psoriásica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad haya sido insuficiente.

Adalimumab ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño articular periférica según lo medido por rayos X en los pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad y mejorar el rendimiento físico.

Psoriasis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica de moderada a grave en pacientes adultos que sean candidatos para una terapia sistémica.

Psoriasis en placas pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas crónica grave en los niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean candidatos inapropiados para tratamiento tópico y fototerapias.

Hidrosadenitis supurativa (HS)

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la hidrosadenitis supurativa (acné inverso) activa de moderada a grave en adultos y adolescentes a partir de 12 años de edad con una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional HS.

Enfermedad de Crohn

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave, en pacientes adultos que no hayan respondido a pesar de un ciclo completo y adecuado de tratamiento con corticoesteroides o inmunodepresores; o que no toleren o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Enfermedad de Crohn pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años de edad) que presenten una respuesta insuficiente al tratamiento convencional incluyendo el tratamiento nutricional principal y un corticoesteroide o un inmunomodulador, o que no toleren o tengan contraindicaciones para dichos tratamientos.

Colitis ulcerosa

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta insuficiente al tratamiento convencional, incluidos corticoesteroides y 6 mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que no toleren o tengan contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Colitis ulcerosa pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa de moderada a grave en pacientes pediátricos (a partir de 6 años) que han presentado una respuesta insuficiente al

tratamiento convencional con corticoesteroides y/o 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o que son intolerantes o están contraindicados para dichos tratamientos.

Uveítis

Yuflyma está indicado para el tratamiento de la panuveítis intermedia, posterior y no infecciosa en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada a los corticoesteroides, en los pacientes con necesidad de ahorradores de corticosteroides, o en los que el tratamiento con corticoesteroides sea inapropiado.

Uveítis pediátrica

Yuflyma está indicado para el tratamiento de uveítis anterior no infecciosa crónica pediátrica en pacientes a partir de 2 años de edad que hayan tenido una respuesta inadecuada o sean intolerantes a la terapia convencional, o en los que la terapia convencional sea inapropiada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
Tuberculosis activa u otras infecciones graves como la sepsis, y las infecciones oportunistas
Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (NYHA clase III/IV)

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben recogerse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que toman antagonistas del TNF son más susceptibles a infecciones graves. El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por consiguiente, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Yuflyma. Dado que la eliminación de adalimumab puede llevar hasta cuatro meses, la vigilancia debe continuar durante todo este periodo.

El tratamiento con Yuflyma no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones crónicas o localizadas, hasta que la infección esté controlada. En los pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis y los pacientes que han viajado a zonas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis o la blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Yuflyma antes de iniciar el tratamiento (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Yuflyma se debe interrumpir si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que se controle la infección. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a las infecciones, incluido el uso de inmunodepresores concomitantes.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, como la sepsis, debido a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, víricas u otras infecciones oportunistas como la listeriosis, la legionelosis y la neumocistis en pacientes que reciben adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se ha notificado hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a las infecciones.

Tuberculosis

La tuberculosis, incluida la reactivación y la nueva aparición de tuberculosis, se ha notificado en pacientes que reciben adalimumab. Los informes incluían casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar una infección de tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o de una posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y del tratamiento inmunodepresor anterior o actual. Se deben realizar pruebas de selección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse las recomendaciones locales). Se recuerda a los médicos prescriptores el riesgo de obtener resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Yuflyma.

En todas las situaciones que se describen a continuación, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento se debe considerar muy detenidamente.

Si se sospecha que existe una tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica una tuberculosis latente, debe iniciarse un tratamiento adecuado con un tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar Yuflyma, y de conformidad con las recomendaciones locales.

También se debe considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento profiláctico antituberculoso antes de la iniciación de Yuflyma en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que la prueba de la tuberculosis sea negativa, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un tratamiento adecuado.

A pesar del tratamiento profiláctico de la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que han sido tratados con éxito por tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras eran tratados con adalimumab.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si durante o después del tratamiento con Yuflyma aparecen signos o síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre de bajo grado, apatía).

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones micóticas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido sistemáticamente en los pacientes que toman antagonistas del TNF, lo que ha dado lugar a retrasos en el tratamiento adecuado, que a veces ha conllevado resultados mortales.

En el caso de los pacientes que presenten signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudores, tos, disnea o infiltraciones pulmonares u otras enfermedades sistémicas graves con o sin choque concomitante, se debe sospechar una infección micótica invasiva y debe interrumpirse inmediatamente la administración de Yuflyma. El diagnóstico y la administración de la terapia antimicótica empírica en estos pacientes debe hacerse en consulta con un médico experto en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con antígeno de superficie positivo).

Algunos casos han tenido un resultado mortal. Los pacientes deben ser examinados para detectar una infección de VHB antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma. En los pacientes que dan positivo para infección por la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo del tratamiento y durante varios meses tras la finalización del mismo. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con tratamiento antivírico junto con el tratamiento antagonista del TNF para evitar la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender Yuflyma e iniciar un tratamiento antivírico eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se han asociado en raras ocasiones con la nueva aparición o la exacerbación de los síntomas clínicos o los indicios radiográficos de la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y la enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos prescriptores deben actuar con cautela al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con trastornos de desmielinización del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la posibilidad de suspender el uso de Yuflyma si se desarrolla alguno de esos trastornos. Se sabe que existe una asociación entre la uveítis intermedia y los trastornos de desmielinización central. Se debe realizar una evaluación neurológica en los pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma y regularmente durante el tratamiento para evaluar la existencia o el desarrollo de trastornos de desmielinización central.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, tras la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Yuflyma e iniciarse el tratamiento adecuado.

Inmunodepresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no hubo pruebas de depresión de hipersensibilidad retardada, depresión de los niveles de inmunoglobulina o cambio en la enumeración de células efectoras T, B, NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF comparado con los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue poco frecuente. En el marco de la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria de larga duración y muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado casos de tumores malignos, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad), incluido adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron los linfomas.

Los demás casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas poco frecuentes, generalmente asociadas a la inmunodepresión. No se puede excluir el riesgo de que se desarrollen neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfocitos T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. Debe examinarse detenidamente el posible riesgo que supone la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Yuflyma. No puede excluirse el riesgo de que se desarrolle un linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en pacientes tratados con Yuflyma.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna.

Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Yuflyma de estos pacientes.

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunodepresor extensivo o los pacientes de psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Yuflyma.

También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorio para evaluar el uso de otro con antagonistas de factor, infliximab, en pacientes con moderada a grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se notificaron más neoplasias malignas, principalmente en el pulmón o la cabeza y el cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían un historial de ser grandes fumadores. Por lo tanto, se debe tener cuidado al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con mayor riesgo de neoplasia maligna por fumar mucho.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que corren un mayor riesgo de padecer displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria), o que hayan tenido un historial previo de displasia o carcinoma de colon deben ser sometidos a exámenes de detección de displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir una colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Informes muy poco frecuentes de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica se han notificado con antagonistas del TNF. Se han notificado efectos adversos del sistema hematológico, incluida la citopenia de importancia médica (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) con adalimumab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran la existencia de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, moretones, hemorragias, palidez) mientras están en Yuflyma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Yuflyma en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunaciones

En un estudio realizado en 226 adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica estándar de 23 valencias y a la vacuna del virus trivalente de la gripe. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en los pacientes que reciben adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las vacunaciones de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento de Yuflyma.

Los pacientes en Yuflyma pueden recibir las vacunas concomitantes, excepto para las vacunas vivas. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) para lactantes expuestos a adalimumab en el útero no se recomienda para 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva han sido notificados también en pacientes que reciben adalimumab. Yuflyma debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA). Yuflyma está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Yuflyma debe suspenderse en pacientes que desarrollan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o presentan un empeoramiento de estos.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Yuflyma puede provocar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome parecido al lupus tras el tratamiento con Yuflyma y es positivo para los anticuerpos contra el ADN de doble cadena, no se le debe administrar más tratamiento con Yuflyma

Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios clínicos se observaron infecciones graves con el uso simultáneo de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin mayor beneficio clínico comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los efectos adversos observados con la combinación de etanercept y el tratamiento con anakinra, toxicidades similares también puede ser el resultado de la combinación

de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARME biológicos (p. ej., anakinra, abatacept) u otros antagonistas del TNF no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cirugía

La experiencia en materia de seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab es limitada. La semivida larga de adalimumab debe tomarse en consideración si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras esté con Yuflyma debe ser vigilado de cerca para detectar infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. La experiencia en materia de seguridad de los pacientes que se someten a una artroplastia mientras reciben adalimumab es limitada.

Obstrucción en el intestino delgado

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora o causa estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de las infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3,7 %) fue superior a la de los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de estos tuvieron un desenlace mortal.

Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Consulte Vacunaciones más arriba.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 0,4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un periodo de hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron a pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin pruebas radiográficas de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y pacientes con uveítis. En los estudios controlados pivotaes participaron 6.089 pacientes que recibieron adalimumab y 3.801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos durante la porción doble ciego y controlada de los estudios fundamentales fue del 5,9 % en el caso de los pacientes que tomaron adalimumab y del 5,4 % en el caso de los pacientes tratados como control. Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias altas y la sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picor, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Se han descrito reacciones adversas graves para adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer.

Con el uso de adalimumab, también se han descrito infecciones mortales y potencialmente mortales (como la sepsis, las infecciones oportunistas y la tuberculosis) y la reactivación del VHB y de diversas neoplasias malignas (como la leucemia, el linfoma y el HSTCL).

También se han notificado graves reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes. Entre ellas figuran notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, efectos de desmielinización central y periférica e informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los efectos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en la frecuencia y el tipo a los observados en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de las reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se muestran por categoría de órgano, aparato o sistema y la frecuencia en la Tabla 7 a continuación:
mayor frecuentes (mayor o igual que 1/10);

frecuente (mayor o igual que 1/100 a < 1/10);
poco frecuentes (mayor o igual que 1/1000 a < 1/100);
raras (mayor o igual que 1/10 000 a < 1/1000);
y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las diversas indicaciones.

Tabla 7 Efectos no deseados

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|-------------------------------------|-----------------|---|
| Infecciones e infestaciones* | Muy frecuentes | Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus) |
| | Frecuentes | Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones |
| | Poco frecuentes | Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹⁾ |

| | | |
|--|------------------------|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)* | Frecuente | Cáncer de piel, excluido el melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide), neoplasma benigno |
| | Poco frecuentes | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma** |
| | Raras | Leucemia ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ , |

| | | |
|--|-----------------|---|
| | | Sarcoma de Kaposi |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy frecuente | Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia |
| | Frecuente | Leucocitosis, trombocitopenia |
| | Poco frecuentes | Púrpura trombocitopénica idiopática |
| | Raras | Pancitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuente | Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional) |
| | Poco frecuentes | Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis |
| | Raras | Anafilaxia ¹⁾ |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuente | Incremento de lípidos |
| | Frecuente | Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuente | Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio |

| | | |
|----------------------------------|-----------------|--|
| Trastornos del sistema nervioso* | Muy frecuente | Cefalea |
| | Frecuente | Parestesia (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblores, neuropatía |
| | Raras | Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ |
| Trastornos oculares | Frecuente | Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos |

| | | |
|--|-----------------|---|
| | Poco frecuentes | Diplopia |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuente | Vértigo |
| | Poco frecuentes | Sordera, tinnitus |
| Trastornos cardiacos* | Frecuente | Taquicardia |
| | Poco frecuentes | Infarto de miocardio ¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva |
| | Raras | Paro cardíaco |
| Trastornos vasculares | Frecuente | Hipertensión, rubor, hematomas |
| | Poco frecuentes | Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* | Frecuente | Asma, disnea, tos |
| | Poco frecuentes | Embolia pulmonar ¹⁾ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹⁾ |
| | Raras | Fibrosis pulmonar ¹⁾ |

| | | |
|-------------------------------|------------------------|---|
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuente | Dolor abdominal, náuseas y vómitos |
| | Frecuente | hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco |
| | Poco frecuentes | Pancreatitis, disfagia, edema facial |
| | Raras | Perforación intestinal ¹⁾ |
| Trastornos hepatobiliares* | Muy frecuente | Incremento de enzimas hepáticas |
| | Poco frecuentes | Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina |
| | Raras | Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Fallo hepático ¹⁾ |

| | | |
|--|------------------------|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuente | Rash (incluyendo rash exfoliativo) |
| | Frecuente | Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccemas), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito |
| | Poco frecuentes | Sudores nocturnos, cicatrices |
| | Raras | El eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ , reacción liquenoide en la piel ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾ |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuente | Dolor musculoesquelético |
| | Frecuente | Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa) |
| | Poco frecuentes | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico |
| | Raras | Síndrome similar al lupus ¹⁾ |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuente | Insuficiencia renal, hematuria |
| | Poco frecuentes | Nocturia |

| | | |
|--|------------------------|--|
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Disfunción eréctil |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración* | Muy frecuente | Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo en el lugar de la inyección) |
| | Frecuente | Dolor de pecho, |
| | | edema, pirexia ¹⁾ |
| | Poco frecuentes | Inflamación |
| Exploraciones complementarias* | Frecuente | Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática |
| | Frecuencia no conocida | Aumento de peso ²⁾ |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuente | Alteraciones de la cicatrización |

* Se incluye información adicional en el inserto

** incluyendo los estudios de extensión abierta

1) incluidos datos de notificaciones espontáneas

2) El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidrosadenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes que recibieron placebo y control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de la inyección.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en niños y adultos, la incidencia de infecciones fue 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias altas y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. En estudios controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, neumonía neumocistósica, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses tras el inicio del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado neoplasias malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Además, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado

Página 137 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNINMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se han observado neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel no melanomatoso, en una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab frente a una incidencia de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo de control (la duración media del tratamiento con fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo de control). La incidencia de cáncer de piel no melanomatoso fue de 8,8 (6,0;13,0) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3;7,6) por 1000 pacientes/año en los pacientes del control. De estos cánceres de piel, el carcinoma epidermoide se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel no melanomatoso, es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel no melanomatoso es de aproximadamente un 9,6 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La incidencia registrada para cáncer de piel no melanomatoso y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares iniciales negativos notificaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 6,1 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3 % de los pacientes del grupo de control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT ≥ 3 LSN en los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

En los ensayos de fase III controlados de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos pautas de dosificación ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT $\geq 3 \times$ LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunodepresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8 % de los pacientes del grupo de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 X LSN en los ensayos clínicos fase III de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6 % de los pacientes del grupo de control, en pacientes con hidrosadenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de una dosis de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo de control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 2,4 % en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que recibieron adalimumab, se notificaron además casos de insuficiencia hepática así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmunitaria, en el periodo poscomercialización.

Tratamiento simultáneo con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

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:

Adalimumab se ha estudiado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab en monoterapia y los aquellos que están tomando metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato comparado con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato dio lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, a una mayor eliminación y a una menor eficacia de adalimumab.

La combinación de adalimumab y de anakinra no está recomendada.

La combinación de adalimumab y de abatacept no está recomendada.

Vía de administración: Sucutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Yuflyma debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de afecciones para las que Yuflyma esté indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista adecuado antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Después de la formación adecuada en la técnica de la inyección, los pacientes podrán autoinyectarse Yuflyma si su médico determina que es adecuado y con un seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Yuflyma, deben optimizarse otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides o inmunomoduladores).

Yuflyma solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y en pluma precargada de 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Página 141 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas como una dosis única por inyección subcutánea. El metotrexato se debe continuar durante el tratamiento con Yuflyma.

Los glucocorticoides, los salicilatos, los antiinflamatorios no esteroideos, o los analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Yuflyma.

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución de la respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento, por ejemplo antes de una operación o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles indican que la reintroducción de adalimumab después de una interrupción de 70 días o más dio lugar a una respuesta clínica de la misma magnitud y a un perfil de seguridad similar al de antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y para los pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada 2 semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Psoriasis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrados por vía subcutánea, seguido de 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Después de 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a Yuflyma de 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar detenidamente en un paciente con una respuesta inadecuada tras el aumento de la dosis. Si la respuesta adecuada se consigue con 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Yuflyma para los pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg al principio, el día 1 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas más tarde, el día 15 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (como dos inyecciones de 40 mg en un día).

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, se podrá volver a introducir Yuflyma 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente.

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en la semana 2. En caso de que se necesite una respuesta más rápida al tratamiento, se puede utilizar la pauta posológica de 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), 80 mg

en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día), sabiendo que el riesgo de efectos adversos es mayor durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea. Como alternativa, si un paciente ha dejado de tomar Yuflyma y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Yuflyma. Hay poca experiencia sobre la reanudación de la administración después de más de 8 semanas desde la dosis anterior.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para los pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica por lo general se consigue en 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Yuflyma no se debe continuar en pacientes que no han respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial. La experiencia en el inicio del tratamiento con adalimumab solo es limitada. El tratamiento con Yuflyma puede iniciarse en combinación con corticoesteroides o con otros inmunomoduladores no biológicos. Los corticoesteroides concomitantes pueden ir disminuyendo progresivamente

conforme a la práctica clínica, comenzando dos semanas después de iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Población pediátrica

Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada/pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes pediátricos que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Yuflyma se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Yuflyma para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

| Peso del paciente | Pauta Posológica |
|--------------------------|---------------------------|
| 10 kg hasta < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | 40 mg en semanas alternas |

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica, generalmente, se alcanza en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de Yuflyma en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con artritis asociada a la entesitis a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Yuflyma se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Yuflyma para pacientes con artritis asociada a la entesitis

| Peso del paciente | Pauta posológica |
|---------------------|---------------------------|
| 15 kg hasta < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | 40 mg en semanas alternas |

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

No existe un uso pertinente de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica.

Psoriasis en placas pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con psoriasis en placas de 4 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

| Peso del paciente | Pauta Posológica |
|---------------------|---|
| 15 kg hasta < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial |

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

La continuación del tratamiento durante más de 16 semanas se debe considerar detenidamente en un paciente que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que esté indicado el tratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante una media de 13 meses.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidrosadenitis supurativa adolescente (a partir de los 12 años de edad, con un peso mínimo de 30 kg)

No hay ningún ensayo clínico con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir del modelado y la simulación farmacocinética.

La dosis recomendada de Yuflyma es de 80 mg la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1 mediante inyección subcutánea.

En los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a 40 mg de Yuflyma cada dos semanas se puede considerar un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente sin mejora en este periodo de tiempo.

Si se interrumpe el tratamiento, puede volver a introducirse Yuflyma según corresponda.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente. No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con enfermedad de Crohn de 6 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

| Peso del paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento empezando en la |
|-------------------|---|--|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* <p>En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 | — |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 | 40 mg en semanas alternas |

* Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Los pacientes con respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento en la dosis:
 ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado debe ser considerado detenidamente en un sujeto que no responde en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

| Peso del paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento Comienza en la semana 4* |
|-------------------|---|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y • 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg) | <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en semanas alternas |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y • 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semanas alternas |

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Yuflyma deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

Página 149 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

En la uveítis pediátrica no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin el tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 6. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con uveítis

| Peso del paciente | Pauta posológica |
|-------------------|--|
| < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | 40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato |

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Cuando se inicia el tratamiento con Yuflyma, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para los pacientes < 30 kg u 80 mg para los pacientes ≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado.

Forma de administración

Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Adalimumab está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses después del último tratamiento con Yuflyma.

Embarazo

Un gran número (aproximadamente 2100) de embarazos recogidos prospectivamente y expuestos a adalimumab que dieron lugar a nacimientos vivos con desenlaces conocidos, incluidos más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indica un aumento de la tasa de malformaciones en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. El principal criterio de valoración fue la prevalencia de los principales defectos congénitos. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un niño nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8,7 %) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8 %) en las mujeres con AR no tratadas (RP sin ajustar 1,31; IC 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5 %) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en las mujeres con EC no tratadas (RP sin ajustar 1,14; IC 95 % 0,31-4,16). La RP ajustada (teniendo en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95 %: 0,45-2,73) con RA y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas en lo que respecta a los criterios de valoración secundarios: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, partos prematuros, tamaño en el nacimiento e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron bebés nacidos muertos ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, entre ellas el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio sobre la toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad posnatal de adalimumab.

Debido a la inhibición del TNF α , adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar a las respuestas inmunitarias normales del recién nacido. Adalimumab solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta y entrar en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés

expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada de las publicaciones indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas y la presencia de adalimumab en la leche materna es en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Si se administran por vía oral, las proteínas de inmunoglobulina G se someten a una proteólisis intestinal y tienen poca biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/lactantes. En consecuencia, Yuflyma puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre los efectos del adalimumab en la fertilidad.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006896 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.3. con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211166785
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211166785

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211166785 / 20221230250 se presenta respuesta al Auto No. 2022006896 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.3. en relación con solicitud de evaluación farmacológica, inserto e información para prescribir allegados mediante radicado No. 20211166785.

En la respuesta el interesado informa que realiza la corrección sugerida en el Auto., la Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

Página 152 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

Cada 0.4 mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

• Adultos:

Artritis reumatoide: Indicado en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Espondilitis anquilosante:

Espondilitis anquilosante activa:

Adalimumab está indicado en pacientes con espondilitis anquilosante activa, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs)..

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA):

Adalimumab está indicado en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis:

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

Artritis psoriásica:

Indicado en pacientes con artritis psoriásica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Página 153 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Colitis ulcerativa:

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

Hidradenitis supurativa:

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

Uveítis:

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

• Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular:

Adalimumab está indicado para la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una

Página 154 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Enfermedad de Crohn en pediatría:

Adalimumab está indicado en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

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

Uveítis pediátrica:

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Tuberculosis activa u otras infecciones graves como la sepsis, y las infecciones oportunistas .
Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (NYHA clase III/IV).**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben recogerse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que toman antagonistas del TNF son más susceptibles a infecciones graves. El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por consiguiente, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Yuflyma. Dado que la eliminación de adalimumab puede llevar hasta cuatro meses, la vigilancia debe continuar durante todo este periodo.

El tratamiento con Yuflyma no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones crónicas o localizadas, hasta que la infección esté controlada. En los pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis y los pacientes que han viajado a zonas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis o la blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Yuflyma antes de iniciar el tratamiento (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Yuflyma se debe interrumpir si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que se controle la infección. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Yuflyma en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a las infecciones, incluido el uso de inmunodepresores concomitantes.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, como la sepsis, debido a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, víricas u otras infecciones oportunistas como la listeriosis, la legionelosis y la neumocistis en pacientes que reciben adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se ha notificado hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a las infecciones.

Tuberculosis

La tuberculosis, incluida la reactivación y la nueva aparición de tuberculosis, se ha notificado en pacientes que reciben adalimumab. Los informes incluían casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar una infección de tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o de una posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y del tratamiento inmunodepresor anterior o actual. Se deben realizar pruebas de selección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse las recomendaciones locales). Se recuerda a los médicos prescriptores el riesgo de obtener resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Yuflyma.

En todas las situaciones que se describen a continuación, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento se debe considerar muy detenidamente.

Si se sospecha que existe una tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica una tuberculosis latente, debe iniciarse un tratamiento adecuado con un tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar Yuflyma, y de conformidad con las recomendaciones locales.

También se debe considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento profiláctico antituberculoso antes de la iniciación de Yuflyma en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que la prueba de la tuberculosis sea negativa, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un tratamiento adecuado.

A pesar del tratamiento profiláctico de la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que han sido tratados con éxito por tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras eran tratados con adalimumab.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si durante o después del tratamiento con Yuflyma aparecen signos o síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre de bajo grado, apatía).

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones micóticas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido sistemáticamente en los pacientes que toman antagonistas del TNF, lo que ha dado lugar a retrasos en el tratamiento adecuado, que a veces ha conllevado resultados mortales.

En el caso de los pacientes que presenten signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudores, tos, disnea o infiltraciones pulmonares u otras enfermedades sistémicas graves con o sin choque concomitante, se debe sospechar una infección micótica invasiva y debe interrumpirse inmediatamente la administración de Yuflyma. El diagnóstico y la administración de la terapia antimicótica empírica en estos pacientes debe hacerse en consulta con un médico experto en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con antígeno de superficie positivo).

Algunos casos han tenido un resultado mortal. Los pacientes deben ser examinados para detectar una infección de VHB antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma. En los pacientes que dan positivo para infección por el hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Yuflyma deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo del tratamiento y durante varios meses tras la finalización del mismo. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con tratamiento antivírico junto con el tratamiento antagonista del TNF para evitar la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender Yuflyma e iniciar un tratamiento antivírico eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se han asociado en raras ocasiones con la nueva aparición o la exacerbación de los síntomas clínicos o los indicios radiográficos de la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y la enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos prescriptores deben actuar con cautela al considerar el uso de

Yuflyma en pacientes con trastornos de desmielinización del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la posibilidad de suspender el uso de Yuflyma si se desarrolla alguno de esos trastornos. Se sabe que existe una asociación entre la uveítis intermedia y los trastornos de desmielinización central. Se debe realizar una evaluación neurológica en los pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma y regularmente durante el tratamiento para evaluar la existencia o el desarrollo de trastornos de desmielinización central.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, tras la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Yuflyma e iniciarse el tratamiento adecuado.

Inmunodepresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no hubo pruebas de depresión de hipersensibilidad retardada, depresión de los niveles de inmunoglobulina o cambio en la enumeración de células efectoras T, B, NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF comparado con los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue poco frecuente. En el marco de la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria de larga duración y muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado casos de tumores malignos, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad), incluido adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron los linfomas.

Los demás casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas poco frecuentes, generalmente asociadas a la inmunodepresión. No se puede excluir el riesgo de que se desarrollen neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfocitos T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. Debe examinarse detenidamente el posible riesgo que supone la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Yuflyma. No puede excluirse el riesgo de que se desarrolle un linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en pacientes tratados con Yuflyma.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna. Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Yuflyma de estos pacientes.

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunodepresor extensivo o los pacientes de psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Yuflyma.

También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorios para evaluar el uso de otro con antagonistas de factor, infliximab, en pacientes con moderada a grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se notificaron más neoplasias malignas, principalmente en el pulmón o la cabeza y el cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían un historial de ser grandes fumadores. Por lo tanto, se debe tener cuidado al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con mayor riesgo de neoplasia maligna por fumar mucho.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que corren un mayor riesgo de padecer displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria), o que hayan tenido un historial previo de displasia o carcinoma de colon deben ser sometidos a exámenes de detección de displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir una colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Informes muy poco frecuentes de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica se han notificado con antagonistas del TNF. Se han notificado efectos adversos del sistema hematológico, incluida la citopenia de importancia médica (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) con adalimumab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran la existencia de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, moretones, hemorragias, palidez) mientras están en Yuflyma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Yuflyma en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunaciones

En un estudio realizado en 226 adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica estándar de 23 valencias y a la vacuna del virus trivalente de la gripe. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en los pacientes que reciben adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las vacunaciones de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento de Yuflyma.

Los pacientes en Yuflyma pueden recibir las vacunas concomitantes, excepto para las vacunas vivas. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) para lactantes expuestos a adalimumab en el útero no se recomienda para 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva han sido notificados también en pacientes que reciben adalimumab. Yuflyma debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA). Yuflyma está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Yuflyma debe suspenderse en pacientes que desarrollan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o presentan un empeoramiento de estos.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Yuflyma puede provocar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome parecido al lupus tras el tratamiento con Yuflyma y es positivo para los anticuerpos contra el ADN de doble cadena, no se le debe administrar más tratamiento con Yuflyma.

Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios clínicos se observaron infecciones graves con el uso simultáneo de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin mayor beneficio clínico comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los efectos adversos observados con la combinación de etanercept y el tratamiento con anakinra, toxicidades similares también puede ser el resultado de la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARME biológicos (p. ej., anakinra, abatacept) u otros antagonistas del TNF no se recomienda debido a un posible aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cirugía

La experiencia en materia de seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab es limitada. La semivida larga de adalimumab debe tomarse en consideración si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras esté con Yuflyma debe ser vigilado de cerca para detectar infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. La experiencia en materia de seguridad de los pacientes que se someten a una artroplastia mientras reciben adalimumab es limitada.

Obstrucción en el intestino delgado

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora o causa estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de las infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3,7 %) fue superior a la de los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de estos tuvieron un desenlace mortal.

Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Consulte Vacunaciones más arriba.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 0,4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un periodo de hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron a pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin pruebas radiográficas de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y pacientes con uveítis. En los estudios controlados pivotaes participaron 6.089 pacientes que recibieron adalimumab y 3.801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos durante la porción doble ciego y controlada de los estudios fundamentales fue del 5,9 % en el caso de los pacientes que tomaron adalimumab y del 5,4 % en el caso de los pacientes tratados como control.

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias altas y la sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picor, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Se han descrito reacciones adversas graves para adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer.

Con el uso de adalimumab, también se han descrito infecciones mortales y potencialmente mortales (como la sepsis, las infecciones oportunistas y la tuberculosis) y la reactivación del VHB y de diversas neoplasias malignas (como la leucemia, el linfoma y el HSTCL).

También se han notificado graves reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes. Entre ellas figuran notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, efectos de desmielinización central y periférica e informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los efectos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en la frecuencia y el tipo a los observados en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de las reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se muestran por categoría de órgano, aparato o sistema y la frecuencia en la Tabla 7 a continuación: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las diversas indicaciones. En la columna “Clasificación de órganos del sistema” aparece un asterisco (*) si en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8 se ofrece más información al respecto.

Tabla 7 Efectos no deseados

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|------------------------|---|
| Infecciones e infestaciones* | Muy frecuentes | Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus) |
| | Frecuentes | Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones |
| | Poco frecuentes | Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹⁾ |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)* | Frecuente | Cáncer de piel, excluido el melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide), neoplasma benigno |
| | Poco frecuentes | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma** |
| | Raras | Leucemia ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ , |

ina 165 de 549

| | | |
|--|-----------------|---|
| | | Sarcoma de Kaposi |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy frecuente | Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia |
| | Frecuente | Leucocitosis, trombocitopenia |
| | Poco frecuentes | Púrpura trombocitopénica idiopática |
| | Raras | Pancitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuente | Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional) |
| | Poco frecuentes | Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis |
| | Raras | Anafilaxia ¹⁾ |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuente | Incremento de lípidos |
| | Frecuente | Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuente | Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso* | Muy frecuente | Cefalea |
| | Frecuente | Parestesia (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblores, neuropatía |
| | Raras | Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ |
| Trastornos oculares | Frecuente | Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos |

ágina 166 de 549

| | | |
|--|-----------------|---|
| | Poco frecuentes | Diplopia |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuente | Vértigo |
| | Poco frecuentes | Sordera, tinnitus |
| Trastornos cardiacos* | Frecuente | Taquicardia |
| | Poco frecuentes | Infarto de miocardio ¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva |
| | Raras | Paro cardiaco |
| Trastornos vasculares | Frecuente | Hipertensión, rubor, hematomas |
| | Poco frecuentes | Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* | Frecuente | Asma, disnea, tos |
| | Poco frecuentes | Embolia pulmonar ¹⁾ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹⁾ |
| | Raras | Fibrosis pulmonar ¹⁾ |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuente | Dolor abdominal, náuseas y vómitos |
| | Frecuente | hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco |
| | Poco frecuentes | Pancreatitis, disfagia, edema facial |
| | Raras | Perforación intestinal ¹⁾ |
| Trastornos hepatobiliares* | Muy frecuente | Incremento de enzimas hepáticas |
| | Poco frecuentes | Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, |

ágina 167 de 549

| | | |
|---|------------------------|---|
| | | incremento de la bilirrubina |
| | Raras | Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Fallo hepático ¹⁾ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuente | Rash (incluyendo rash exfoliativo) |
| | Frecuente | Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccemas), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito |
| | Poco frecuentes | Sudores nocturnos, cicatrices |
| | Raras | El eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ , reacción liquenoide en la piel ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾ |
| | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuente | Dolor musculoesquelético |
| | Frecuente | Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa) |
| | Poco frecuentes | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico |
| | Raras | Síndrome similar al lupus ¹⁾ |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuente | Insuficiencia renal, hematuria |
| | Poco frecuentes | Nocturia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Disfunción eréctil |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración* | Muy frecuente | Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo en el lugar de la inyección) |
| | Frecuente | Dolor de pecho, |

gina 168 de 549

| | | |
|--|------------------------|--|
| | | edema, pirexia ¹⁾ |
| | Poco frecuentes | Inflamación |
| Exploraciones complementarias* | Frecuente | Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática |
| | Frecuencia no conocida | Aumento de peso ²⁾ |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuente | Alteraciones de la cicatrización |

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.

** incluyendo los estudios de extensión abierta

¹⁾ incluidos datos de notificaciones espontáneas

²⁾ El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidrosadenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes que recibieron placebo y control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de la inyección.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en niños y adultos, la incidencia de infecciones fue 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias altas y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo

En estudios controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, neumonía neumocistósica, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses tras el inicio del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado neoplasias malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Además, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se han

Página 170 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

observado neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel no melanomatoso, en una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab frente a una incidencia de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo de control (la duración media del tratamiento con fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo de control). La incidencia de cáncer de piel no melanomatoso fue de 8,8 (6,0;13,0) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3;7,6) por 1000 pacientes/año en los pacientes del control. De estos cánceres de piel, el carcinoma epidermoide se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel no melanomatoso, es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel no melanomatoso es de aproximadamente un 9,6 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La incidencia registrada para cáncer de piel no melanomatoso y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares iniciales negativos notificaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 6,1 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3 % de los pacientes del grupo de control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT ≥ 3 LSN en los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

En los ensayos de fase III controlados de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos pautas de dosificación ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 x LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunodepresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8 % de los pacientes del grupo de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 X LSN en los ensayos clínicos fase III de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6 % de los pacientes del grupo de control, en pacientes con hidrosadenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de una dosis de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo de control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 2,4 % en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que recibieron adalimumab, se notificaron además casos de insuficiencia hepática así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmunitaria, en el periodo poscomercialización.

Tratamiento simultáneo con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

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.

Sobredosis

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab se ha estudiado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab en monoterapia y los aquellos que están tomando metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato comparado con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato dio lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, a una mayor eliminación y a una menor eficacia de adalimumab.

La combinación de adalimumab y de anakinra no está recomendada (ver "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

La combinación de adalimumab y de abatacept no está recomendada (ver "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses después del último tratamiento con Yuflyma.

Embarazo

Un gran número (aproximadamente 2100) de embarazos recogidos prospectivamente y expuestos a adalimumab que dieron lugar a nacimientos vivos con desenlaces conocidos, incluidos más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indica un aumento de la tasa de malformaciones en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. El principal criterio de valoración fue la prevalencia de los principales defectos congénitos. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un niño nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8,7 %) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8 %) en las mujeres con AR no tratadas (RP sin ajustar 1,31; IC 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5 %) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en las mujeres con EC no tratadas (RP sin ajustar 1,14; IC 95 % 0,31-4,16). La RP ajustada (teniendo en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95 %: 0,45-2,73) con RA y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas en lo que respecta a los criterios de valoración secundarios: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, partos prematuros, tamaño en el nacimiento e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron bebés nacidos muertos ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, entre ellas el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio sobre la toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad posnatal de adalimumab (ver la sección 5.3).

Debido a la inhibición del $TNF\alpha$, adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar a las respuestas inmunitarias normales del recién nacido. Adalimumab solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta y entrar en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección.

La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada de las publicaciones indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas y la presencia de adalimumab en la leche materna es en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Si se administran por vía oral, las proteínas de inmunoglobulina G se someten a una proteólisis intestinal y tienen poca biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/lactantes. En consecuencia, Yuflyma puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre los efectos del adalimumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Yuflyma puede tener una influencia pequeña en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Puede aparecer vértigo y deterioro de la vista tras la administración de Yuflyma.

Posología y forma de administración

El tratamiento con Yuflyma debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de afecciones para las que Yuflyma esté indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista adecuado antes de iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Después de la formación adecuada en la técnica de la inyección, los pacientes podrán autoinyectarse Yuflyma si su médico determina que es adecuado y con un seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Yuflyma, deben optimizarse otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides o inmunomoduladores).

Yuflyma solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y en pluma precargada de 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas como una dosis única por inyección subcutánea. El metotrexato se debe continuar durante el tratamiento con Yuflyma.

Los glucocorticoides, los salicilatos, los antiinflamatorios no esteroideos, o los analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Yuflyma. En cuanto a la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad aparte de metotrexato.

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución de la respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento, por ejemplo antes de una operación o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles indican que la reintroducción de adalimumab después de una interrupción de 70 días o más dio lugar a una respuesta clínica de la misma magnitud y a un perfil de seguridad similar al de antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y para los pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada 2 semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un

Página 177 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Psoriasis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrados por vía subcutánea, seguido de 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Después de 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a Yuflyma de 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar detenidamente en un paciente con una respuesta inadecuada tras el aumento de la dosis. Si la respuesta adecuada se consigue con 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Yuflyma para los pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg al principio, el día 1 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas más tarde, el día 15 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (como dos inyecciones de 40 mg en un día).

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, se podrá volver a introducir Yuflyma 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente.

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en la semana 2. En caso de que se necesite una respuesta más rápida al tratamiento, se puede utilizar la pauta posológica de 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día), sabiendo que el riesgo de efectos adversos es mayor durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea. Como alternativa, si un paciente ha dejado de tomar Yuflyma y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Yuflyma. Hay poca experiencia sobre la reanudación de la administración después de más de 8 semanas desde la dosis anterior.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de inducción de Yuflyma recomendada para los pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Yuflyma 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Yuflyma cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica por lo general se consigue en 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Yuflyma no se debe continuar en pacientes que no han respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial. La experiencia en el inicio del tratamiento con adalimumab solo es limitada. El tratamiento con Yuflyma puede iniciarse en combinación con corticoesteroides o con otros inmunomoduladores no biológicos. Los corticoesteroides concomitantes pueden ir disminuyendo progresivamente conforme a la práctica clínica, comenzando dos semanas después de iniciar el tratamiento con Yuflyma.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Población pediátrica

Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada/pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes pediátricos que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Yuflyma se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Yuflyma para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

| Peso del paciente | Pauta Posológica |
|---------------------|---------------------------|
| 10 kg hasta < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | 40 mg en semanas alternas |

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica, generalmente, se alcanza en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de Yuflyma en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con artritis asociada a la entesitis a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Yuflyma se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Yuflyma para pacientes con artritis asociada a la entesitis

| Peso del paciente | Pauta posológica |
|---------------------|---------------------------|
| 15 kg hasta < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | 40 mg en semanas alternas |

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

No existe un uso pertinente de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica.

Psoriasis en placas pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con psoriasis en placas de 4 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

| Peso del paciente | Pauta Posológica |
|---------------------|---|
| 15 kg hasta < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial |

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

La continuación del tratamiento durante más de 16 semanas se debe considerar detenidamente en un paciente que no ha respondido en este periodo de tiempo.

Página 182 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de que esté indicado el tratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante una media de 13 meses.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidrosadenitis supurativa adolescente (a partir de los 12 años de edad, con un peso mínimo de 30 kg)

No hay ningún ensayo clínico con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir del modelado y la simulación farmacocinética.

La dosis recomendada de Yuflyma es de 80 mg la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1 mediante inyección subcutánea.

En los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a 40 mg de Yuflyma cada dos semanas se puede considerar un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Yuflyma, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Yuflyma.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente sin mejora en este periodo de tiempo.

Si se interrumpe el tratamiento, puede volver a introducirse Yuflyma según corresponda.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente (véanse los de adultos).

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes con enfermedad de Crohn de 6 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

| Peso del paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4 |
|-------------------|---|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* <p>En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 | - |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 | 40 mg en semanas alternas |

Página 184 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*** Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.**

Los pacientes con respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento en la dosis:

- **≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas**

El tratamiento continuado debe ser considerado detenidamente en un sujeto que no responde en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

| Peso del paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento Comienza en la semana 4* |
|--------------------------|---|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y • 40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg) | <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en semanas alternas |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y • 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en semanas alternas |

* Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Yuflyma deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Yuflyma para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

En la uveítis pediátrica no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin el tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 6. Dosis de Yuflyma para pacientes pediátricos con uveítis

| Peso del paciente | Pauta posológica |
|-------------------|--|
| < 30 kg | – |
| ≥ 30 kg | 40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato |

Nota: Yuflyma solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Yuflyma a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Cuando se inicia el tratamiento con Yuflyma, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para los pacientes < 30 kg u 80 mg para los pacientes ≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado.

Forma de administración

Yuflyma se administra mediante inyección subcutánea.

Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Adalimumab está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

El inserto e IPP deben ajustarse al presente concepto.

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10- 8.1.13.0.N30

Aprobado PGR versión 1.1 del producto Yuflyma. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.4. ADALIM ® ADALIMUMAB SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN , 40 MG/0.8 ML

Expediente : 20208777
Radicado : 20211163144 / 20221230953
Fecha : 04/11/2022
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Página 187 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Adultos: artritis reumatoide:

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

Espondilitis anquilosante. Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINES.

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

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

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

Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

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

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

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

Página 188 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil:

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

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

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

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al Adalimumab o a cualquiera de sus componentes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

No debe ser administrado a mujeres en embarazo o en lactancia.

Precauciones y advertencias:

Infecciones: Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en

pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Adalimumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Adalimumab antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Adalimumab.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Adalimumab deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Adalimumab debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Los bloqueadores del TNF pueden disminuir la capacidad del sistema inmunológico para combatir infecciones.

Los pacientes deben informar a su médico si están siendo tratados por alguna infección o si presentan infecciones recurrentes.

Los pacientes deben contactar a su médico si tienen dudas o inquietudes respecto a las consecuencias del uso de los bloqueadores del TNF.

Tuberculosis: Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos casos de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Adalimumab, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o

Página 190 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (p. ej., radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Adalimumab. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aún si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG) +.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Adalimumab.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Adalimumab. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Adalimumab deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Adalimumab.

Otras Infecciones Oportunistas: Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica. Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes, debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B: El uso de agentes bloqueadores de TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal.

La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay

Página 192 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Adalimumab y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos: Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado con casos de reciente aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple, neuritis óptica y enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición.

Neoplasias: En las fases controladas de los ensayos clínicos de algunos antagonistas del TNF, se han observado entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control, más casos de neoplasias incluyendo linfomas.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación del riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada comparada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representan una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantemente.

Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos post-comercialización.

Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfomas de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con Adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron

terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante de azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6 mercaptopurina y Adalimumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con Adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Adalimumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Adalimumab.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Adalimumab.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso postcomercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador de TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con Adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (p. ej., pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias: Las reacciones alérgicas serias asociadas con Adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Adalimumab.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciarse la terapia apropiada.

La cubierta de la aguja de la jeringa contiene caucho natural (látex). Esto puede causar reacciones alérgicas graves en pacientes sensibles al látex.

Reacciones Hematológicas: Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema

hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Adalimumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias reciben Adalimumab. Se debe aconsejar la discontinuación de la terapia con Adalimumab en pacientes con anormalidades hematológicas significativas confirmadas.

Administración Concomitante de Farnes Biológicos o Antagonistas del TNF: Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra, otros antagonistas del TNF y etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, se pueden presentar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, la combinación de Adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de Adalimumab con otros Farnes biológicos (p. ej., anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión: En un estudio que incorporó 64 pacientes con AR tratados con Adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, y cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos, macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas: En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado a 226 pacientes adultos con artritis reumatoide con Adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo Adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con Adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Adalimumab y 63% de los tratados con placebos logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Adalimumab.

Los pacientes que se tratan con Adalimumab pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Adalimumab.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a Adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de Adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva: Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben Adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Adalimumab en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los debe vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes: El tratamiento con Adalimumab puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Adalimumab, la terapia debe discontinuarse.

Uso Geriátrico: La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Adalimumab, el 10,3% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2,2% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Advertencias sobre los excipientes:

No registra.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y psoriasis Adalimumab fue estudiado en 8.152 pacientes en ensayos controlados, pivotaes y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con la enfermedad de corto y largo plazo, pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, así como artritis

psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y psoriasis. Los datos presentados a continuación se basan en estudios pivotaes, controlados, con 5.312 pacientes que recibieron Adalimumab y 3.133 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivotaes fue 6,1% para pacientes tratados con Adalimumab y de 5,8% para pacientes tratados con el control.

Puede esperarse que aproximadamente el 14% de los pacientes experimenten reacciones en el sitio de la inyección, con base en los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con Adalimumab.

En la Tabla 5 se muestran los eventos adversos relacionados con Adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común: $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones. Un asterisco (*) aparece en la columna de sistema/órgano si se ha encontrado información adicional en Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas.

Tabla 5. Reacciones adversas en estudios clínicos

| ÓRGANO O SISTEMA | FRECUENCIA | REACCIÓN ADVERSA |
|-----------------------------|------------|--|
| Infecciones e infestaciones | Muy común | Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral). |
| | Común | Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluyendo |

| | | |
|--|------------|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy común | Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia. |
| | Común | Trombocitopenia, leucocitosis. |
| | Poco común | Púrpura trombocitopénica idiopática. |
| | Raro | Pancitopenia. |
| Trastornos del sistema inmune* | Común | Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional). |
| Trastornos del metabolismo y nutrición | Muy común | Incremento de los lípidos. |
| | Común | Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación. |
| Trastornos psiquiátricos | Común | Alteraciones del humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio. |
| Trastornos del sistema nervioso* | Muy común | Cefalea |
| | Común | Parestesias (incluyendo hipostesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa. |
| | Poco común | Tremor, neuropatía. |
| | Raro | Esclerosis múltiple. |
| Trastornos oculares | Común | Alteraciones visuales, conjuntivitis, blefaritis, edema ocular. |
| Neoplasias benignas, malignas y no específicas (Incluyendo quistes y pólipos)* | Común | carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas). |
| | Poco común | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma**. |

| ÓRGANO O SISTEMA | FRECUENCIA | REACCIÓN ADVERSA |
|---|------------|--|
| | Poco común | Diplopía. |
| Trastornos del oído y del laberinto | Común | Vértigo |
| | Poco común | Sordera, tinitus. |
| Trastornos cardíacos* | Común | Taquicardia. |
| | Poco común | Arritmias, insuficiencia cardíaca congestiva. |
| | Raro | Paro cardíaco. |
| Trastornos vasculares | Común | Hipertensión, rubor, hematoma. |
| | Poco común | Oclusión arteria vascular, tromboflebitis, aneurisma aórtico. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino* | Común | Tos, asma, disnea. |
| | Poco común | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis. |
| Trastornos gastrointestinales | Muy común | Dolor abdominal, náuseas y vómitos. |
| | Común | Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca. |
| | Poco común | Pancreatitis, disfagia, edema facial. |
| Trastornos hepatobiliares* | Muy común | Elevación de las enzimas hepáticas. |
| | Poco común | Colecistitis y colelitiasis, bilirrubina elevada, esteatosis hepática. |

| | | |
|--|-------------------|--|
| | Muy común | Erupción (incluyendo erupción exfoliativa). |
| Trastornos de la piel y del | | Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo púrpura). dermatitis |
| ÓRGANO O SISTEMA | FRECUENCIA | REACCIÓN ADVERSA |
| | | autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre. |
| Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento | Común | Alteraciones de la cicatrización. |
| * Para información adicional ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas. ** Incluye estudios de extensión de etiqueta abierta. | | |
| Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas | Poco común | Disfunción eréctil. |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración* | Muy común | Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección). |
| | Común | Dolor en el pecho, edema. |
| | Poco común | Inflamación |
| Investigaciones | Común | Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de |

Población pediátrica: En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en los pacientes adultos.

Página 200 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones en el sitio de la inyección: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, 13,6% tratados con Adalimumab presentaron reacciones en el sitio de la inyección (eritema y/o prurito, hemorragia, dolor o inflamación) en comparación con 7,6% de los pacientes que recibieron el tratamiento control. La mayoría de estas reacciones en el sitio de la inyección se describieron como leves y generalmente no necesitaron la discontinuación del fármaco.

Infecciones: En los ensayos pivotaes controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,52 por paciente-año en los pacientes tratados con Adalimumab y 1,45 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente-año en los pacientes tratados con Adalimumab y 0,03 por paciente-año en los pacientes tratados con el control. Las infecciones consistieron principalmente de nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó el tratamiento con Adalimumab después que se resolviera la infección.

En los estudios abiertos y controlados con Adalimumab en adultos y niños, se reportaron infecciones serias (incluyendo infecciones fatales que ocurrieron raramente) que incluyen reportes de tuberculosis (incluyendo el área miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada, neumonía por *Pneumocystis carinii*, aspergilosis y listeriosis).

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos: No se observaron neoplasias en 203 pacientes entre 2 y 17 años de edad con una exposición de 605,3 pacientes-año durante ensayos con Adalimumab realizado en pacientes con artritis idiopática juvenil.

Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 258,9 pacientes-año durante un ensayo con Adalimumab realizado en pacientes con enfermedad de Crohn.

Durante las partes controladas de los ensayos pivotaes con Adalimumab en adultos, con una duración de 12 semanas como mínimo, en pacientes con artritis reumatoide activa, moderada a severa, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y psoriasis, se observaron neoplasias distintas de linfoma y cáncer de piel del tipo no melanoma, en una tasa (intervalo de confianza (IC) del 95%) de 6,0 (3,7; 9,8) por 1.000 pacientes-año entre 4.622 pacientes tratados con Adalimumab versus una tasa de 5,1 (2,4; 10,7) por 1.000 paciente-año entre 2.828 pacientes tratados con el control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 5,1 meses para los pacientes tratados con Adalimumab y de 4,0 meses para los pacientes tratados con control).

La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cáncer de piel del tipo no melanoma fue de 9,7 (6,6; 14,3) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con Adalimumab y 5,1 (2,4; 10,7) por

1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control. De estos tipos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas ocurrió a una tasa (intervalo de confianza de 95%) de 2,6 (1,2; 5,5) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con Adalimumab y de 0,7 (0,1; 5,2) por 1.000 paciente-año en los pacientes tratados con el control.

La tasa de linfomas (intervalo de confianza del 95%) fue de 0,7 (0,2; 3,0) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con Adalimumab y de 1,5 (0,4; 5,9) por 1.000 paciente-año entre los pacientes tratados con el control.

La tasa observada de neoplasias, aparte de linfoma y tipos de cáncer de piel tipo no melanoma, es de aproximadamente 8,8 por 1.000 paciente-año en la porción controlada de los ensayos clínicos y en los estudios de extensión de etiqueta abierta en curso y completados. La tasa observada de cáncer de piel del tipo no melanoma es aproximadamente 10,3 por 1.000 paciente-año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,4 por 1.000 paciente-año. La mediana de la duración de estos estudios es aproximadamente 3,4 años e incluyó 5.727 pacientes quienes recibían Adalimumab al menos por 1 año o quienes desarrollaron una neoplasia dentro del año de haber iniciado terapia, representando 24.568 paciente-año de terapia.

Autoanticuerpos: Se obtuvieron muestras séricas de los pacientes para evaluar los autoanticuerpos en distintos puntos de tiempo en los estudios I-V de AR. En estos ensayos adecuados y bien controlados, el 11,9% de los pacientes tratados con Adalimumab y el 8,1% de los pacientes tratados con el placebo y con el control activo que tenían títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos reportaron título positivo en la semana 24.

Dos de los 3.989 pacientes tratados con Adalimumab en todos los estudios AR, AP y EA, desarrollaron signos clínicos indicativos de síndrome similar al lupus de nueva aparición. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ninguno de los pacientes desarrolló nefritis por lupus ni síntomas sobre el sistema nervioso central. Se desconoce el impacto del tratamiento con Adalimumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Psoriasis: Aparición y empeoramiento. Se han reportado casos de psoriasis de nueva aparición, incluyendo psoriasis pustular y psoriasis palmoplantar y casos de empeoramiento de psoriasis preexistente con el uso de bloqueadores del TNF incluyendo Adalimumab. Muchos de estos pacientes se encontraban recibiendo inmunosupresores concomitantemente (p. ej., MTX, corticosteroides). Algunos de estos pacientes requirieron hospitalización. La mayoría de los pacientes presentaron mejoría de su psoriasis luego de la discontinuación del bloqueador del TNF. Algunos pacientes presentaron recurrencia de la psoriasis, cuando fueron reiniciados con un bloqueador del TNF diferente. La discontinuación de Adalimumab debe considerarse para casos severos y en aquellos pacientes que no mejoran o empeoran a pesar de los tratamientos tópicos.

Elevaciones de las enzimas hepáticas: En ensayos controlados de Fase 3 de Adalimumab (40 mg SC en semanas alternas) en pacientes con AR y APs con una duración de periodo de control que oscila de 4 a 104 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN (Límite superior del rango normal) ocurrieron en 3,7% de los pacientes tratados con Adalimumab y 1,6% de los pacientes tratados con control. Debido a que muchos de los pacientes en estos ensayos también estaban tomando medicamentos que ocasionaban elevaciones de enzimas hepáticas (p. ej., AINEs, MTX) la relación entre Adalimumab y las elevaciones de enzimas no está clara.

En ensayos controlados de Fase 3 de Adalimumab (Dosis iniciales de 160 mg y 80 mg, u 80 mg y 40 mg de los Días 1 y 15, respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas), en pacientes con enfermedad de Crohn con una duración del periodo de control que oscila de 4 a 52 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 0,9% de los pacientes tratados con Adalimumab y 0,9% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de Adalimumab (dosis iniciales de 160 mg y 80 mg en los Días 1 y 15 respectivamente, seguidos por 40 mg en semanas alternas) en pacientes con colitis ulcerativa con una duración de periodo de control oscilando de 1 a 52 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1,5% de pacientes tratados con Adalimumab y 1,0% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de Adalimumab (dosis inicial de 80 mg, luego de 40 mg en semanas alternas), en pacientes con psoriasis en placa recibiendo control, en un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 1,8% de los pacientes tratados Adalimumab y 1,8% de los pacientes tratados con control.

En ensayos controlados de Fase 3 de Adalimumab (40 mg en semanas alternas) en pacientes con espondilitis anquilosante con un periodo de control de 12 a 24 semanas, las elevaciones ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2,1% de pacientes tratados con Adalimumab y 0,8% de pacientes tratados con control.

En el ensayo JIA, las pocas elevaciones de transaminasas observadas fueron pequeñas y similares en pacientes expuestos a placebo y a Adalimumab y más que nada ocurrieron en combinación con metotrexate.

En el estudio de Fase 3 de Adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustados al peso corporal, después de terapia de inducción ajustada al peso corporal por hasta 52 semanas de tratamiento, las elevaciones de ALT ≥ 3 x LSN ocurrieron en 2,6% de los pacientes, de los cuales todos estuvieron expuestos concomitantemente a inmunosupresores en los niveles basales.

A lo largo de todas las indicaciones en los ensayos clínicos los pacientes con el ALT elevado fueron asintomáticas y en la mayoría de casos las elevaciones fueron transitorias y se resolvieron con el tratamiento continuado. Sin embargo, ha habido muy raros informes postmercado de reacciones hepáticas severas incluyendo insuficiencia hepática en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF, incluyendo Adalimumab. La relación causal del tratamiento de Adalimumab sigue siendo poco clara.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina: En estudios en adultos con enfermedad de Crohn, se observó una incidencia más alta de eventos adversos relacionados con malignidad e infección seria con la combinación de Adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, comparados con Adalimumab solo.

Reacciones adversas adicionales por vigilancia postcomercialización o ensayos clínicos de Fase IV:

Se reportaron eventos adversos durante el uso de Adalimumab después de la aprobación. Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer la relación causal a la exposición de Adalimumab.

Tabla 6. Reacciones adversas adicionales de la vigilancia postcomercialización o de ensayos clínicos de Fase IV

| ÓRGANO O SISTEMA | REACCIÓN ADVERSA |
|---|--|
| Infecciones e infestaciones | Diverticulitis. |
| Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluidos quistes y pólipos)* | Linfoma de células T hepatoesplénicas, leucemia, carcinoma de células de merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel). |
| Trastornos del sistema inmune* | Anafilaxia, sarcoidosis |
| Trastornos del sistema nervioso* | Trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré), accidente cerebrovascular. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | Embolismo pulmonar, efusión pleural, fibrosis pulmonar. |
| Trastornos gastrointestinales* | Perforación intestinal. |
| Trastornos hepatobiliares* | Reactivación de la hepatitis B, insuficiencia hepática. |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Vasculitis cutánea, síndrome de Steven Johnson, angioedema, aparición o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo la psoriasis pustular palmoplantar), eritema multiforme, alopecia. |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Síndrome similar al lupus. |
| Trastornos cardiacos | Infarto al miocardio. |
| Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración | Fiebre. |
| * Para mayor información ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso y Reacciones Adversas. | |

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. 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, eventos adversos, fallas terapéuticas o cualquier problema asociado a los medicamentos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia o al laboratorio a través del correo electrónico: farmacovigilancia@pharmetiquelabs.com o en la página web: <https://farmacovigilancia.lasante.com.co>

Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción: Cuando se administró Adalimumab a 21 pacientes con AR con terapia estable con MTX, no hubo cambios estadísticamente significativos en los perfiles de concentración sérica del MTX. Por el contrario, luego de una dosificación individual y múltiple, el MTX disminuyó las depuraciones aparentes de Adalimumab en un 29% y 44%, respectivamente. Los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de Adalimumab ni de MTX.

No se han evaluado las interacciones entre Adalimumab y otros fármacos aparte de MTX en estudios farmacocinéticos formales. En los ensayos clínicos, no se observaron interacciones cuando se suministró Adalimumab con FARMES de uso frecuente (sulfasalazina, hidrocloroquina, leflunomida y oro parenteral), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos.

Interacción con exámenes de laboratorio/pruebas de detección de drogas: no existe interferencia conocida de Adalimumab con exámenes de laboratorio

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

Artritis Reumatoide, Artritis Psoriásica y Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica): La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexate (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab.

En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Adalimumab a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn: El régimen de dosificación recomendado de Adalimumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos),

Página 206 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Adalimumab.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Adalimumab a 40 mg cada semana.

Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa: El régimen de dosificación de inducción recomendado de Adalimumab para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Adalimumab.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Adalimumab a 40 mg cada semana.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa: La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la

terapia continua semanal de Adalimumab se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidradenitis supurativa: La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab.

Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Adalimumab puede volver a ser introducido.

En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveítis: La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con uveítis es de una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrado en semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Adalimumab en monoterapia. El tratamiento con Adalimumab se puede iniciar en combinación con corticosteroides y/o con otro agente inmunomodulador no biológico. El tratamiento concomitante con corticosteroides puede ser ajustado de acuerdo con la práctica clínica comenzando dos semanas tras el inicio del tratamiento con Adalimumab.

Se recomienda una evaluación anual del beneficio y riesgo del tratamiento continuado a largo plazo.

Pediatría:

Artritis Idiopática Juvenil:

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular:

Nota: El estudio clínico que respalda la indicación se realizó utilizando una dosis por área de superficie corporal durante la fase controlada. En la parte de etiqueta abierta del estudio, la dosis fue cambiada a una dosis fija de acuerdo con un peso corporal límite.

La dosis de Adalimumab recomendada para pacientes de 2 años de edad o mayores con artritis idiopática juvenil poliarticular (JIA) se basa en el peso, como se muestra a continuación. Metotrexate, glucocorticoides, AINEs y/o analgésicos pueden continuarse durante el tratamiento con Adalimumab.

| Pacientes (2 años de edad o mayores) | Dosis |
|---|---------------------------|
| 10 Kg (22 lbs) a menor a 15 Kg (33 lbs) | 10 mg en semanas alternas |
| 15 Kg (33 lbs) a menor a 30 Kg (66 lbs) | 20 mg en semanas alternas |
| Mayor o igual a 30 Kg (66 lbs) | 40 mg en semanas alternas |

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con JIA poliarticular de menos de 2 años de edad o en pacientes con peso menor a 10 Kg.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad: La dosis de Adalimumab recomendada para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, de 2-12 años, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de Adalimumab (para pacientes entre 2 < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de Adalimumab (para pacientes entre 4-12 años de edad) administrado en semanas alternas, por inyección subcutánea. El volumen para inyección se selecciona con base en la estatura y peso de los pacientes (Tabla 1).

Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para pacientes que necesitan ser administrados con menos de la dosis completa de 40 mg.

Tabla 1: Dosis de Adalimumab en Mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular

| Altura (cm) | Peso corporal total (Kg) | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
| 80 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | | | | | | | | | |
| 90 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | | | | | | | |
| 100 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | | | | | |
| 110 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | | |
| 120 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| 130 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 140 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* |
| 150 | | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* |
| 160 | | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 170 | | | | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 180 | | | | | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |

*La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad: Para adolescentes a partir de los 13 años de edad, una dosis de 40 mg es administrada en semanas alternas sin importar el área de superficie corporal. Un pen de 40 mg y una jeringa pre llenada de 40 mg también están disponibles para pacientes a quienes se les debe administrar una dosis completa de 40 mg. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en el lapso de 12 semanas de tratamiento. Debe reconsiderarse cuidadosamente la terapia continua en un paciente que no responde en este período de tiempo.

No existe uso relevante de Adalimumab en niños menores a 2 años de edad para esta indicación.

Artritis relacionada con entesitis: La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 6 años de edad o mayores, con artritis relacionada con entesitis, es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta un máximo de una dosis simple de 40 mg de Adalimumab, administrada en semanas alternas por vía de inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona en base a la altura y peso del paciente (Tabla 2).

Tabla 2: Dosis de Adalimumab en mililitros (mL) por Estatura y Peso de Niños con Artritis relacionada con Entesitis

| Altura (cm) | Peso corporal total (Kg) | | | | | | | | | | | | |
|-------------|--------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|------|------|
| | 10 | 15 | 20 | 25 | 30 | 35 | 40 | 45 | 50 | 55 | 60 | 65 | 70 |
| 80 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | | | | | | | | | |
| 90 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | | | | | | | |
| 100 | 0.3 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | | | | | |
| 110 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | | |
| 120 | 0.3 | 0.4 | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 |
| 130 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 140 | | 0.4 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* |
| 150 | | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* |
| 160 | | | 0.5 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 170 | | | | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |
| 180 | | | | | 0.6 | 0.7 | 0.7 | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* | 0.8* |

* La dosis única máxima es 40 mg (0.8 mL)

Adalimumab no ha sido estudiado en pacientes con artritis relacionada con entesitis, de menos de 6 años de edad.

Enfermedad de Crohn en pediatría:

- Pacientes con peso corporal menor a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en el día 1), seguidas de 40 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento: 20 mg en semanas alternas. Un vial pediátrico de 40 mg está disponible para la dosis de mantenimiento.
- Pacientes con peso corporal mayor o igual a 40 Kg: La dosis inicial (Día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en el día 1 o dos inyecciones de 40 mg diarias por dos días consecutivos), seguidas de 80 mg dos semanas después (Día 15). Dos semanas después (Día 29) comenzar una dosis de mantenimiento: 40 mg en semanas alternas.

Algunos pacientes pueden beneficiarse al incrementar la frecuencia a un esquema semanal si se experimenta una exacerbación o una respuesta inadecuada.

Adalimumab no ha sido estudiado en niños de menos de 6 años de edad con Enfermedad de Crohn.

Psoriasis en Placa en pediatría: La dosis recomendada de Adalimumab es de 0.8mg/Kg (hasta un máximo de 40mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente durante las primeras dos dosis y luego de eso en semanas alternas. La terapia por más de 16 semanas debe ser cuidadosamente considerada en los pacientes que no han respondido durante este periodo de tiempo.

Si se indica la continuación del tratamiento, se debe seguir la guía descrita anteriormente respecto a la dosis y a la duración del tratamiento.

No hay relevancia en el uso de Adalimumab en niños de menos de 4 años de edad en esta indicación.

El volumen de las inyecciones debe estar basado en el peso corporal del paciente (Tabla 3).

Tabla 3: Dosis de Adalimumab en mililitros (mL) por peso corporal en pacientes pediátricos con psoriasis

| Peso corporal (Kg) | Dosis en psoriasis pediátrica |
|---------------------------|--------------------------------------|
| 13 - 16 | 0.2 mL (10 mg) |
| 17 - 22 | 0.3 mL (15 mg) |
| 23 - 28 | 0.4 mL (20 mg) |
| 29 - 34 | 0.5 mL (25 mg) |
| 35 - 40 | 0.6 mL (30 mg) |
| 41 - 46 | 0.7 mL (35 mg) |
| 47 + | 0.8 mL (40 mg) |

Uveítis Pediátrica: La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes pediátricos de 2 años de edad y mayores con uveítis crónica no infecciosa, está basada en el peso corporal. Adalimumab es administrado vía inyección subcutánea. Adalimumab puede estar disponible en diferentes concentraciones y/o presentaciones. Adalimumab puede ser usado en combinación con metotrexate o con otros agentes inmunomoduladores no biológicos con base a la evaluación clínica.

Tabla 4. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con Uveítis.

| Peso del paciente | Régimen de dosis |
|-------------------|---------------------------|
| < 30 kg | 20 mg en semanas alternas |
| ≥ 30 kg | 20 mg en semanas alternas |

Cuando Adalimumab es iniciado, una dosis de carga de 40 mg para pacientes <30 kg o 80 mg para pacientes ≥ 30 kg puede ser administrada una semana antes de empezar la terapia de mantenimiento. No hay uso relevante de Adalimumab en esta indicación, en niños menores a 2 años.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis.

Insuficiencia renal y/o hepática: Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes, por lo que no hay recomendaciones de dosis.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006709 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.1. con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir, allegado mediante radicado No. 20221230953

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211163144 / 20221230953 se presenta respuesta al Auto No. 2022006709 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.1. en relación con solicitud de evaluación farmacológica e información para prescribir, allegada mediante radicado No. 20221230953 para Adalimumab jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40 mg (Adalim MR).

Página 213 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En su respuesta el interesado presenta los criterios para el cálculo del tamaño muestral en el estudio comparativo versus el medicamento de referencia. Por lo que la Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

Composición:

Cada jeringa prellenada de 0.8mL contiene 40 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

• **Adultos:**

Artritis reumatoide: Indicado en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Espondilitis anquilosante:

Espondilitis anquilosante activa:

Adalimumab está indicado en pacientes con espondilitis anquilosante activa, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs)..

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA):

Adalimumab está indicado en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis:

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

Artritis psoriásica:

Indicado en pacientes con artritis psoriásica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES).

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Colitis ulcerativa:

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

Hidradenitis supurativa:

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

Uveítis:

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

• Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular:

Adalimumab está indicado para la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMES). Adalilumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Enfermedad de Crohn en pediatría:

Adalimumab está indicado en pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

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

Uveítis pediátrica:

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años de edad con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

Contraindicaciones:

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes .
Tuberculosis activa u otras infecciones graves como la sepsis, y las infecciones oportunistas .
Insuficiencia cardíaca de moderada a grave (NYHA clase III/IV) .**

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben recogerse claramente la denominación y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

Los pacientes que toman antagonistas del TNF son más susceptibles a infecciones graves. El deterioro de la función pulmonar puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones. Por consiguiente, se debe vigilar de cerca a los pacientes para detectar infecciones, incluida la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Adalimumab. Dado que la eliminación de adalimumab puede llevar hasta cuatro meses, la vigilancia debe continuar durante todo este periodo.

El tratamiento con Adalimumab no se debe iniciar en pacientes con infecciones activas, incluidas las infecciones crónicas o localizadas, hasta que la infección esté controlada. En los pacientes que han estado expuestos a la tuberculosis y los pacientes que han viajado a zonas de alto riesgo de tuberculosis o micosis endémicas, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis o la blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Adalimumab antes de iniciar el tratamiento (ver Otras infecciones oportunistas).

Los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Adalimumab deben ser vigilados de cerca y someterse a una evaluación diagnóstica completa. La administración de Adalimumab se debe interrumpir si un paciente desarrolla una nueva infección grave o sepsis, y debe iniciarse un tratamiento antimicrobiano o antifúngico apropiado hasta que se controle la infección. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con antecedentes de infección recurrente o con afecciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a las infecciones, incluido el uso de inmunodepresores concomitantes.

Infecciones graves

Se han notificado infecciones graves, como la sepsis, debido a infecciones bacterianas, micobacterianas, fúngicas invasivas, parasitarias, víricas u otras infecciones oportunistas como la listeriosis, la legionelosis y la neumocistis en pacientes que reciben adalimumab.

Otras infecciones graves observadas en los ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se ha notificado hospitalizaciones o desenlaces mortales asociados a las infecciones.

Tuberculosis

La tuberculosis, incluida la reactivación y la nueva aparición de tuberculosis, se ha notificado en pacientes que reciben adalimumab. Los informes incluían casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab, todos los pacientes deben ser evaluados para detectar una infección de tuberculosis activa o inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de los antecedentes de tuberculosis del paciente o de una posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y del tratamiento inmunodepresor anterior o actual. Se deben realizar pruebas de selección adecuadas (es decir, prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax) en todos los pacientes (pueden aplicarse las recomendaciones locales). Se recuerda a los médicos prescriptores el riesgo de obtener resultados falsos negativos en la prueba cutánea de la tuberculina, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunodeprimidos.

Si se diagnostica una tuberculosis activa, no se debe iniciar el tratamiento con Adalimumab.

En todas las situaciones que se describen a continuación, el equilibrio entre los beneficios y los riesgos del tratamiento se debe considerar muy detenidamente.

Si se sospecha que existe una tuberculosis latente, se debe consultar a un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

Si se diagnostica una tuberculosis latente, debe iniciarse un tratamiento adecuado con un tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar Adalimumab, y de conformidad con las recomendaciones locales.

También se debe considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento profiláctico antituberculoso antes de la iniciación de Adalimumab en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que la prueba de la tuberculosis sea negativa, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un tratamiento adecuado.

A pesar del tratamiento profiláctico de la tuberculosis, se han producido casos de tuberculosis reactivada en pacientes tratados con adalimumab. Algunos pacientes que han sido tratados con éxito por tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis mientras eran tratados con adalimumab.

Se debe aconsejar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si durante o después del tratamiento con Adalimumab aparecen signos o síntomas que sugieran una

infección de tuberculosis (p. ej., tos persistente, emaciación/pérdida de peso, fiebre de bajo grado, apatía).

Otras infecciones oportunistas

Se han observado infecciones oportunistas, incluidas infecciones micóticas invasivas, en pacientes que reciben adalimumab. Estas infecciones no se han reconocido sistemáticamente en los pacientes que toman antagonistas del TNF, lo que ha dado lugar a retrasos en el tratamiento adecuado, que a veces ha conllevado resultados mortales.

En el caso de los pacientes que presenten signos y síntomas como fiebre, malestar, pérdida de peso, sudores, tos, disnea o infiltraciones pulmonares u otras enfermedades sistémicas graves con o sin choque concomitante, se debe sospechar una infección micótica invasiva y debe interrumpirse inmediatamente la administración de Adalimumab. El diagnóstico y la administración de la terapia antimicótica empírica en estos pacientes debe hacerse en consulta con un médico experto en el cuidado de pacientes con infecciones micóticas invasivas.

Reactivación de la hepatitis B

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con antígeno de superficie positivo).

Algunos casos han tenido un resultado mortal. Los pacientes deben ser examinados para detectar una infección de VHB antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab. En los pacientes que dan positivo para infección por el hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Adalimumab deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo del tratamiento y durante varios meses tras la finalización del mismo. No se dispone de datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con tratamiento antivírico junto con el tratamiento antagonista del TNF para evitar la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender Adalimumab e iniciar un tratamiento antivírico eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Efectos neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluido adalimumab, se han asociado en raras ocasiones con la nueva aparición o la exacerbación de los síntomas clínicos o los indicios radiográficos de la enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, y la enfermedad desmielinizante periférica, incluido el síndrome de Guillain-Barré. Los médicos prescriptores deben actuar con cautela al considerar el uso de Adalimumab en pacientes con trastornos de desmielinización del sistema nervioso central o periférico preexistentes o de reciente aparición; se debe considerar la posibilidad de suspender el uso de Adalimumab si se desarrolla alguno de esos trastornos. Se sabe que existe una asociación entre la uveítis intermedia y los trastornos de desmielinización central. Se debe realizar una evaluación neurológica en los pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab y regularmente durante el tratamiento para evaluar la existencia o el desarrollo de trastornos de desmielinización central.

Reacciones alérgicas

Las reacciones alérgicas graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Las reacciones alérgicas no graves relacionadas con adalimumab fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos. Se han recibido notificaciones de reacciones alérgicas graves, incluida la anafilaxia, tras la administración de adalimumab. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Adalimumab e iniciarse el tratamiento adecuado.

Inmunodepresión

En un estudio de 64 pacientes con artritis reumatoide que fueron tratados con adalimumab, no hubo pruebas de depresión de hipersensibilidad retardada, depresión de los niveles de inmunoglobulina o cambio en la enumeración de células efectoras T, B, NK, monocitos/macrófagos y neutrófilos.

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias malignas, incluido el linfoma, entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF comparado con los pacientes de control. Sin embargo, la incidencia fue poco frecuente. En el marco de la poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Existe un mayor riesgo de fondo de linfoma y leucemia en los pacientes de artritis reumatoide con una enfermedad inflamatoria de larga duración y muy activa, lo que complica la estimación del riesgo. Con los conocimientos actuales, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia y otras neoplasias malignas en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han notificado casos de tumores malignos, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia \leq 18 años de edad), incluido adalimumab en el entorno poscomercialización. Aproximadamente la mitad de los casos fueron los linfomas. Los demás casos representaban una variedad de diferentes neoplasias malignas e incluían neoplasias malignas poco frecuentes, generalmente asociadas a la inmunodepresión. No se puede excluir el riesgo de que se desarrollen neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfocitos T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénicos de linfocitos T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal. Debe examinarse detenidamente el posible riesgo que supone la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Adalimumab. No puede excluirse el riesgo de que se desarrolle un linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en pacientes tratados con Adalimumab.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna. Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Adalimumab de estos pacientes.

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunodepresor extensivo o los pacientes de psoriasis con antecedentes de tratamiento con PUVA deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Adalimumab.

También se han notificado casos de melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluido adalimumab.

En un ensayo clínico exploratorios para evaluar el uso de otro con antagonistas de factor, infliximab, en pacientes con moderada a grave de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se notificaron más neoplasias malignas, principalmente en el pulmón o la cabeza y el cuello, en los pacientes tratados con infliximab comparado con los pacientes de control. Todos los pacientes tenían un historial de ser grandes fumadores. Por lo tanto, se debe tener cuidado al usar cualquier antagonista del TNF en pacientes con EPOC, así como en pacientes con mayor riesgo de neoplasia maligna por fumar mucho.

Con los datos actuales no se sabe si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerosa que corren un mayor riesgo de padecer displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, los pacientes con colitis ulcerosa de larga duración o colangitis esclerosante primaria), o que hayan tenido un historial previo de displasia o carcinoma de colon deben ser sometidos a exámenes de detección de displasia a intervalos regulares antes del tratamiento y durante todo el curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir una colonoscopia y biopsias según las recomendaciones locales.

Reacciones hematológicas

Informes muy poco frecuentes de pancitopenia, incluyendo anemia aplásica se han notificado con antagonistas del TNF. Se han notificado efectos adversos del sistema hematológico, incluida la citopenia de importancia médica (p. ej., trombocitopenia, leucopenia) con adalimumab. Se debe aconsejar a todos los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos y síntomas que sugieran la existencia de discrasias sanguíneas (p. ej., fiebre persistente, moretones, hemorragias, palidez) mientras están en Adalimumab. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Adalimumab en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Vacunaciones

En un estudio realizado en 226 adultos con artritis reumatoide tratados con adalimumab o placebo se observaron respuestas de anticuerpos similares a la vacuna neumocócica estándar de 23 valencias y a la vacuna del virus trivalente de la gripe. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas atenuadas en los pacientes que reciben adalimumab.

Se recomienda que los pacientes pediátricos, si es posible, se pongan al día con todas las vacunaciones de acuerdo con las directrices de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento de Adalimumab.

Los pacientes en Adalimumab pueden recibir las vacunas concomitantes, excepto para las vacunas vivas. La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) para lactantes expuestos a adalimumab en el útero no se recomienda para 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En un ensayo clínico con otro antagonista del TNF se ha observado un empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva y un aumento de la mortalidad debido a la insuficiencia cardíaca congestiva. Los casos de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva han sido notificados también en pacientes que reciben adalimumab. Adalimumab debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (clase I/II de la NYHA). Adalimumab está contraindicado en insuficiencia cardíaca moderada o grave. El tratamiento con Adalimumab debe suspenderse en pacientes que desarrollan nuevos síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o presentan un empeoramiento de estos.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con Adalimumab puede provocar la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconocen los efectos del tratamiento a largo plazo con adalimumab en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome parecido al lupus tras el tratamiento con Adalimumab y es positivo para los anticuerpos contra el ADN de doble cadena, no se le debe administrar más tratamiento con Adalimumab.

Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF

En estudios clínicos se observaron infecciones graves con el uso simultáneo de anakinra y otro antagonista del TNF, etanercept, sin mayor beneficio clínico comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los efectos adversos observados con la combinación de etanercept y el tratamiento con anakinra, toxicidades similares también puede ser el resultado de la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARME biológicos (p. ej., anakinra, abatacept) u otros antagonistas del TNF no se recomienda debido a un posible

aumento del riesgo de infecciones, incluidas infecciones graves y otras posibles interacciones farmacológicas.

Cirugía

La experiencia en materia de seguridad de los procedimientos quirúrgicos en pacientes tratados con adalimumab es limitada. La semivida larga de adalimumab debe tomarse en consideración si se planifica un procedimiento quirúrgico. Un paciente que requiera cirugía mientras esté con Adalimumab debe ser vigilado de cerca para detectar infecciones, y se deben tomar las medidas adecuadas. La experiencia en materia de seguridad de los pacientes que se someten a una artroplastia mientras reciben adalimumab es limitada.

Obstrucción en el intestino delgado

La falta de respuesta al tratamiento de la enfermedad de Crohn puede indicar la presencia de una estenosis fibrótica fija que puede requerir tratamiento quirúrgico. Los datos disponibles sugieren que adalimumab no empeora o causar estenosis.

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de las infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3,7 %) fue superior a la de los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de estos tuvieron un desenlace mortal.

Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Consulte Vacunaciones más arriba.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 0,4 ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Adalimumab se ha estudiado en 9506 pacientes en ensayos pivotaes controlados y abiertos durante un periodo de hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron a

Página 224 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto y largo plazo, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis), así como espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin pruebas radiográficas de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y pacientes con uveítis. En los estudios controlados pivotaes participaron 6.089 pacientes que recibieron adalimumab y 3.801 pacientes que recibieron placebo o un comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos durante la porción doble ciego y controlada de los estudios fundamentales fue del 5,9 % en el caso de los pacientes que tomaron adalimumab y del 5,4 % en el caso de los pacientes tratados como control.

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias altas y la sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picor, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

Se han descrito reacciones adversas graves para adalimumab. Los antagonistas del TNF, como adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra las infecciones y el cáncer.

Con el uso de adalimumab, también se han descrito infecciones mortales y potencialmente mortales (como la sepsis, las infecciones oportunistas y la tuberculosis) y la reactivación del VHB y de diversas neoplasias malignas (como la leucemia, el linfoma y el HSTCL).

También se han notificado graves reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes. Entre ellas figuran notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, efectos de desmielinización central y periférica e informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

En general, los efectos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en la frecuencia y el tipo a los observados en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de las reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se muestran por categoría de órgano, aparato o sistema y la frecuencia en la Tabla 7 a continuación: muy frecuentes

Página 225 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las diversas indicaciones. En la columna “Clasificación de órganos del sistema” aparece un asterisco (*) si en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8 se ofrece más información al respecto.

Tabla 7 Efectos no deseados

| Sistema de clasificación de órganos | Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|------------------------|---|
| Infecciones e infestaciones* | Muy frecuentes | Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus) |
| | Frecuentes | Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones |
| | Poco frecuentes | Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomycosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis ¹⁾ |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)* | Frecuente | Cáncer de piel, excluido el melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide), neoplasma benigno |
| | Poco frecuentes | Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma** |
| | Raras | Leucemia ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Linfoma hepatoesplénico de células T ¹⁾ carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹⁾ , |

ina 227 de 549

| | | |
|--|-----------------|---|
| | | Sarcoma de Kaposi |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático* | Muy frecuente | Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia |
| | Frecuente | Leucocitosis, trombocitopenia |
| | Poco frecuentes | Púrpura trombocitopénica idiopática |
| | Raras | Pancitopenia |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuente | Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional) |
| | Poco frecuentes | Sarcoidosis ¹⁾ , vasculitis |
| | Raras | Anafilaxia ¹⁾ |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuente | Incremento de lípidos |
| | Frecuente | Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación |
| Trastornos psiquiátricos | Frecuente | Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio |
| Trastornos del sistema nervioso* | Muy frecuente | Cefalea |
| | Frecuente | Parestesia (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular ¹⁾ , temblores, neuropatía |
| | Raras | Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) ¹⁾ |
| Trastornos oculares | Frecuente | Alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de los ojos |

ágina 228 de 549

| | | |
|--|-----------------|---|
| | Poco frecuentes | Diplopia |
| Trastornos del oído y del laberinto | Frecuente | Vértigo |
| | Poco frecuentes | Sordera, tinnitus |
| Trastornos cardiacos* | Frecuente | Taquicardia |
| | Poco frecuentes | Infarto de miocardio ¹⁾ , arritmia, insuficiencia cardíaca congestiva |
| | Raras | Paro cardiaco |
| Trastornos vasculares | Frecuente | Hipertensión, rubor, hematomas |
| | Poco frecuentes | Aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis. |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos* | Frecuente | Asma, disnea, tos |
| | Poco frecuentes | Embolia pulmonar ¹⁾ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹⁾ |
| | Raras | Fibrosis pulmonar ¹⁾ |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuente | Dolor abdominal, náuseas y vómitos |
| | Frecuente | hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco |
| | Poco frecuentes | Pancreatitis, disfagia, edema facial |
| | Raras | Perforación intestinal ¹⁾ |
| Trastornos hepatobiliares* | Muy frecuente | Incremento de enzimas hepáticas |
| | Poco frecuentes | Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, |

ágina 229 de 549

| | | |
|---|------------------------|--|
| | | incremento de la bilirrubina |
| | Raras | Hepatitis, reactivación de la hepatitis B ¹⁾ hepatitis autoinmune ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Fallo hepático ¹⁾ |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Muy frecuente | Rash (incluyendo rash exfoliativo) |
| | Frecuente | Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹⁾ , urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccemas), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹⁾ , prurito |
| | Poco frecuentes | Sudores nocturnos, cicatrices |
| | Raras | El eritema multiforme ¹⁾ , síndrome de Stevens-Johnson ¹⁾ , angioedema ¹⁾ , vasculitis cutánea ¹⁾ , reacción liquenoide en la piel ¹⁾ |
| | Frecuencia no conocida | Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹⁾ |
| | | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuente | Dolor musculoesquelético |
| | Frecuente | Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa) |
| | Poco frecuentes | Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico |
| | Raras | Síndrome similar al lupus ¹⁾ |
| Trastornos renales y urinarios | Frecuente | Insuficiencia renal, hematuria |
| | Poco frecuentes | Nocturia |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Disfunción eréctil |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración* | Muy frecuente | Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo en el lugar de la inyección) |
| | Frecuente | Dolor de pecho, |

gina 230 de 549

| | | |
|--|------------------------|--|
| | | edema, pirexia ¹⁾ |
| | Poco frecuentes | Inflamación |
| Exploraciones complementarias* | Frecuente | Alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática |
| | Frecuencia no conocida | Aumento de peso ²⁾ |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos | Frecuente | Alteraciones de la cicatrización |

* Se incluye información adicional en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8.

** incluyendo los estudios de extensión abierta

¹⁾ incluidos datos de notificaciones espontáneas

²⁾ El cambio medio de peso desde el inicio para adalimumab fue de entre 0,3 kg y 1,0 kg en las indicaciones en adultos en comparación con entre (menos) -0,4 kg y 0,4 kg para el placebo durante un período de tratamiento de 4-6 meses. También se ha observado un aumento de peso de 5-6 kg en estudios de extensión a largo plazo con exposiciones medias de aproximadamente 1-2 años sin grupo de control, particularmente en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa. El mecanismo que subyace a este efecto no está claro pero podría estar relacionado con el efecto antiinflamatorio de adalimumab.

Hidrosadenitis supurativa

El perfil de seguridad para pacientes con HS tratados con adalimumab de forma semanal fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis

El perfil de seguridad para pacientes con uveítis tratados con adalimumab en semanas alternas fue acorde con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos controlados pivotaes en adultos y niños, 12,9 % de los pacientes tratados con adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes que recibieron placebo y control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de la inyección.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotaes en niños y adultos, la incidencia de infecciones fue 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones de las vías respiratorias altas y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuó con adalimumab tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con adalimumab y de 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo

En estudios controlados abiertos en adultos y pediátricos con adalimumab, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomycosis, coccidiomycosis, neumonía neumocistósica, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses tras el inicio del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado neoplasias malignas durante los ensayos con adalimumab en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 pacientes/año. Además, no se observaron neoplasias malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de adalimumab en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado neoplasias malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 93 pacientes pediátricos expuestos a 65,3 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa. No se han

Página 232 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

observado neoplasias malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes/año durante un ensayo de adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotaes con adalimumab en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidrosadenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron neoplasias malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel no melanomatoso, en una incidencia de 6,8 (4,4; 10,5) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con adalimumab frente a una incidencia de 6,3 (3,4; 11,8) por 1000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo de control (la duración media del tratamiento con fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo de control). La incidencia de cáncer de piel no melanomatoso fue de 8,8 (6,0;13,0) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) en los pacientes tratados con adalimumab y 3,2 (1,3;7,6) por 1000 pacientes/año en los pacientes del control. De estos cánceres de piel, el carcinoma epidermoide se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4; 5,4) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de un 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) por 1000 pacientes/año (intervalo de confianza del 95 %) entre los pacientes tratados con adalimumab y de 0,6 (0,1; 4,5) por 1000 pacientes/año en los pacientes del grupo de control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los estudios de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes/año de tratamiento, la incidencia observada de neoplasias malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel no melanomatoso, es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de cáncer de piel no melanomatoso es de aproximadamente un 9,6 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia poscomercialización desde enero de 2003 hasta diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de neoplasias malignas es aproximadamente de 2,7 por 1000 pacientes tratados/año. La incidencia registrada para cáncer de piel no melanomatoso y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares iniciales negativos notificaron títulos positivos en la semana 24. Dos pacientes de los 3441 tratados con adalimumab en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 3,7 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,6 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 6,1 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,3 % de los pacientes del grupo de control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT ≥ 3 LSN en los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a < 4 años de edad.

En los ensayos de fase III controlados de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos pautas de dosificación ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 x LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunodepresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8 % de los pacientes del grupo de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 X LSN en los ensayos clínicos fase III de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6 % de los pacientes del grupo de control, en pacientes con hidrosadenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de una dosis de 40 mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo de control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 2,4 % en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que recibieron adalimumab, se notificaron además casos de insuficiencia hepática así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmunitaria, en el periodo poscomercialización.

Tratamiento simultáneo con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. 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, eventos adversos, fallas terapéuticas o cualquier problema asociado a los medicamentos al Sistema Nacional de Farmacovigilancia o al laboratorio a través del correo electrónico: farmacovigilancia@pharmetiquelabs.com o en la página web: <https://farmacovigilancia.lasante.com.co>

Sobredosis

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Adalimumab se ha estudiado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab en monoterapia y los aquellos que están tomando metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato comparado con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato dio lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, a una mayor eliminación y a una menor eficacia de adalimumab.

La combinación de adalimumab y de anakinra no está recomendada (ver "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

La combinación de adalimumab y de abatacept no está recomendada (ver "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses después del último tratamiento con Adalimumab.

Embarazo

Un gran número (aproximadamente 2100) de embarazos recogidos prospectivamente y expuestos a adalimumab que dieron lugar a nacimientos vivos con desenlaces conocidos, incluidos más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indica un aumento de la tasa de malformaciones en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. El principal criterio de valoración fue la prevalencia de los principales defectos congénitos. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un niño nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8,7 %) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8 %) en las mujeres con AR no tratadas (RP sin ajustar 1,31; IC 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5 %) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en las mujeres con EC no tratadas (RP sin ajustar 1,14; IC 95 % 0,31-4,16). La RP ajustada (teniendo en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95 %: 0,45-2,73) con RA y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas en lo que respecta a los criterios de valoración secundarios: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, partos prematuros, tamaño en el nacimiento e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron bebés nacidos muertos ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, entre ellas el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio sobre la toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad posnatal de adalimumab (ver la sección 5.3).

Debido a la inhibición del TNF α , adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar a las respuestas inmunitarias normales del recién nacido. Adalimumab solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta y entrar en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección.

La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada de las publicaciones indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas y la presencia de adalimumab en la leche materna es en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Si se administran por vía oral, las proteínas de inmunoglobulina G se someten a una proteólisis intestinal y tienen poca biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/lactantes. En consecuencia, Adalimumab puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre los efectos del adalimumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Adalimumab puede tener una influencia pequeña en la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Puede aparecer vértigo y deterioro de la vista tras la administración de Adalimumab.

Posología y forma de administración

El tratamiento con Adalimumab debe ser iniciado y supervisado por médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de afecciones para las que Adalimumab esté indicado. Se recomienda a los oftalmólogos que consulten con un especialista adecuado antes de iniciar el tratamiento con Adalimumab.

Después de la formación adecuada en la técnica de la inyección, los pacientes podrán autoinyectarse Adalimumab si su médico determina que es adecuado y con un seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Adalimumab, deben optimizarse otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticoesteroides o inmunomoduladores).

Adalimumab solo está disponible en jeringa precargada de 40 mg y en pluma precargada de 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Posología

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas como una dosis única por inyección subcutánea. El metotrexato se debe continuar durante el tratamiento con Adalimumab.

Los glucocorticoides, los salicilatos, los antiinflamatorios no esteroideos, o los analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Adalimumab. En cuanto a la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad aparte de metotrexato.

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución de la respuesta a Adalimumab 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento, por ejemplo antes de una operación o si se produce una infección grave.

Los datos disponibles indican que la reintroducción de adalimumab después de una interrupción de 70 días o más dio lugar a una respuesta clínica de la misma magnitud y a un perfil de seguridad similar al de antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y artritis psoriásica

La dosis recomendada de Adalimumab para los pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y para los pacientes con artritis

psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada 2 semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Psoriasis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrados por vía subcutánea, seguido de 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Después de 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a Adalimumab de 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar detenidamente en un paciente con una respuesta inadecuada tras el aumento de la dosis. Si la respuesta adecuada se consigue con 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Adalimumab para los pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg al principio, el día 1 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas más tarde, el día 15 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (como dos inyecciones de 40 mg en un día).

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Adalimumab.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, se podrá volver a introducir Adalimumab 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente.

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica de inducción de Adalimumab recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en la semana 2. En caso de que se necesite una respuesta más rápida al tratamiento, se puede utilizar la pauta posológica de 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día), sabiendo que el riesgo de efectos adversos es mayor durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea. Como alternativa, si un paciente ha dejado de tomar Adalimumab y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Adalimumab. Hay poca experiencia sobre la reanudación de la administración después de más de 8 semanas desde la dosis anterior.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Adalimumab 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de Adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de inducción de Adalimumab recomendada para los pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de

40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Adalimumab 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica por lo general se consigue en 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Adalimumab no se debe continuar en pacientes que no han respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial. La experiencia en el inicio del tratamiento con adalimumab solo es limitada. El tratamiento con Adalimumab puede iniciarse en combinación con corticoesteroides o con otros inmunomoduladores no biológicos. Los corticoesteroides concomitantes pueden ir disminuyendo progresivamente conforme a la práctica clínica, comenzando dos semanas después de iniciar el tratamiento con Adalimumab.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Población pediátrica

Adalimumab solo está disponible en forma de jeringa precargada/pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a los pacientes pediátricos que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad

La dosis recomendada de Adalimumab para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Adalimumab se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 1. Dosis de Adalimumab para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

| Peso del paciente | Pauta Posológica |
|--------------------|---------------------------|
| 10 kg hasta <30 kg | - |
| ≥30 kg | 40 mg en semanas alternas |

Nota: Adalimumab solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica, generalmente, se alcanza en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de Adalimumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis asociada a entesitis

La dosis recomendada de Adalimumab para los pacientes con artritis asociada a la entesitis a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Adalimumab se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Adalimumab para pacientes con artritis asociada a la entesitis

| Peso del paciente | Pauta posológica |
|--------------------|---------------------------|
| 15 kg hasta <30 kg | - |
| ≥30 kg | 40 mg en semanas alternas |

Nota: Adalimumab solo esta disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante

No existe un uso pertinente de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica.

Psoriasis en placas pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para los pacientes con psoriasis en placas de 4 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 3). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con psoriasis en placas

| Peso del paciente | Pauta Posológica |
|--------------------|---|
| 15 kg hasta <30 kg | - |
| ≥30 kg | Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados en semanas alternas empezando una semana después de la dosis inicial |

Nota: Adalimumab solo esta disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg

La continuación del tratamiento durante más de 16 semanas se debe considerar detenidamente en un paciente que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que esté indicado el tratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante una media de 13 meses.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidrosadenitis supurativa adolescente (a partir de los 12 años de edad, con un peso mínimo de 30 kg)

No hay ningún ensayo clínico con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir del modelado y la simulación farmacocinética.

La dosis recomendada de Adalimumab es de 80 mg la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1 mediante inyección subcutánea.

En los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a 40 mg de Adalimumab cada dos semanas se puede considerar un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Adalimumab, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Adalimumab.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente sin mejora en este periodo de tiempo.

Si se interrumpe el tratamiento, puede volver a introducirse Adalimumab según corresponda.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente (véanse los de adultos).

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para los pacientes con enfermedad de Crohn de 6 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

| Peso del paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4 |
|-------------------|---|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2* <p>En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 | - |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 | 40 mg en semanas alternas |

Página 246 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

*** Nota:** Adalimumab solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Los pacientes con respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento en la dosis:

- ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado debe ser considerado detenidamente en un sujeto que no responde en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

Colitis ulcerosa pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 5). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

| Peso del paciente | Dosis de inducción | Dosis de mantenimiento Comienza en la semana 4* |
|-------------------|--|---|
| < 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> •80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) y •40 mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40 mg) | •40 mg en semanas alternas |
| ≥ 40 kg | <ul style="list-style-type: none"> •160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día en dos días consecutivos) y | •80 mg en semanas alternas |

| | | |
|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día) | |
|--|--|--|

*Los pacientes pediátricos que cumplan 18 años durante el tratamiento con Adalimumab deben continuar con la dosis de mantenimiento prescrita.

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

Uveítis pediátrica

La dosis recomendada de Adalimumab para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 6). Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

En la uveítis pediátrica no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin el tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 6. Dosis de Adalimumab para pacientes pediátricos con uveítis

| Peso del paciente | Pauta posológica |
|-------------------|--|
| <30 kg | - |
| ≥30 kg | 40 mg en semanas alternas en combinación con metotrexato |

Nota: Adalimumab solo esta disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Adalimumab a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg

Quando se inicia el tratamiento con Adalimumab, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para los pacientes < 30 kg u 80 mg para los pacientes ≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado.

Forma de administración

Adalimumab se administra mediante inyección subcutánea.

Las instrucciones de uso detalladas se describen en el prospecto.

Adalimumab está disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Norma farmacológica: 5.2.0.0.N10- 8.1.13.0.N30

Así mismo, el inserto y la IPP deben ajustarse al presente concepto.

Aprobado PGR versión 1 del producto ADALIM Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto

En lo relacionado al cumplimiento de calidad se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.2.5 TARTUZ® POLVO CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 20205808
Radicado : 20211131380 / 20221231971
Fecha : 9/11/2022
Interesado : Laboratorios La Santé S.A.

Página 249 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición:

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 a solución inyectable

Indicaciones:

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 aromatasa 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:

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 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 antricina, 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 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

Página 253 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Trastuzumab y a un índice de masa corporal (IMC) alto ($>25 \text{ kg/m}^2$). Tratamiento neoadyuvante-adyuvante: en pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Trastuzumab junto con antraciclinas con 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/m^2 (doxorubicina) o 360 mg/m^2 (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 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; rinofaringitis, 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 III/IV) 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

Página 255 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 cardiaco 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.

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.

Página 256 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 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

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006702 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 SEMINNMB numeral 3.2.3. con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitarios para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto 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 recomienda negar el producto de la referencia, ya que el interesado no da respuesta a 14 de los requerimientos de calidad. La información es insuficiente y no cumple con los requisitos del Decreto 1782 de 2014.

3.2.6. BERIPLEX® 500 UI

Expediente : 20208807
Radicado : 20211163532 / 20221236266
Fecha : 16/11/2022
Interesado : CSL Behring Colombia S.A.S

Composición:

Beriplex tiene la presentación de polvo y disolvente para preparar una solución inyectable que contiene complejo de protrombina humana. El producto nominalmente contiene las UI de factores de la coagulación humana tabuladas a continuación:

| Nombre de los principios activos | Contenido después de la reconstitución (UI/ml) | Beriplex P/N 250 contenido por vial (UI) | Beriplex P/N 500 contenido por vial (UI) | Beriplex P/N 1000 contenido por vial (UI) |
|---------------------------------------|--|--|--|---|
| Principios activos | | | | |
| Factor II de la coagulación humana | 20 – 48 | 200 – 480 | 400 – 960 | 800 - 1920 |
| Factor VII de la coagulación humana | 10 – 25 | 100 – 250 | 200 – 500 | 400 - 1000 |
| Factor IX de la coagulación humana | 20 – 31 | 200 – 310 | 400 – 620 | 800 - 1240 |
| Factor X de la coagulación humana | 22 – 60 | 220 – 600 | 440 – 1200 | 880 - 2400 |
| Principios activos adicionales | | | | |
| Proteína C | 15 – 45 | 150 – 450 | 300 – 900 | 600 - 1800 |
| Proteína S | 12 – 38 | 120 – 380 | 240 – 760 | 480 - 1520 |

El contenido total de proteína es de 6 - 14 mg/ml de solución reconstituida.
La actividad específica del factor IX es de 2.5 UI por mg de proteína total.
Las actividades de todos los factores de la coagulación, así como de la Proteína C y S (antígeno) se han probado de acuerdo con los Estándares internacionales válidos actuales de la OMS.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consunción.
Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda consultar a un especialista experimentado en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex únicamente debe usarse cuando sea necesaria una rápida corrección de los niveles del complejo de protrombina, como en sangrados mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, generalmente basta con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K podrían tener un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina humana podría exacerbar dicho estado.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben usar productos de factores de la coagulación específicos cuando los haya disponibles.

En caso de ocurrir reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, la administración de Beriplex se debe detener de inmediato (es decir, interrupción de la inyección) debiéndose iniciar el tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la severidad del efecto adverso. Se deben aplicar las medidas clínicas actuales estándar para tratar el shock.

Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, debido a que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos a los normales. Los pacientes que reciban complejo de protrombina humana deben monitorearse estrechamente en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear estrechamente a los pacientes que reciben Beriplex y que tengan historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el per- o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular

diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex se debe sopesar contra el riesgo potencial de tales complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, podría ser necesario, bajo ciertas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución sólo podría realizarse después de finalizado el estado de consunción (por ejemplo, por tratamiento de la causa subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

Al revertir los antagonistas de la vitamina K, los pacientes se exponen al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente. El reinicio de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Los signos característicos de la TIH son un descenso del conteo de plaquetas > 50 por ciento y/o la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante la terapia con heparina. El inicio generalmente ocurre de 4 a 14 días después de iniciada la terapia con heparina, pero podría ocurrir en el transcurso de 10 horas en pacientes expuestos recientemente a heparina (en los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos individuales después de intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes hemofílicos B con inhibidores al factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

No se cuenta con datos sobre el uso de Beriplex en caso de sangrado perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Página 261 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban de manera frecuente/repetida productos de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas.

La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del complejo de protrombina humana. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex.

Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humana.

Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación se basa en la Clasificación MedDRA por Órganos y Sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se basan en datos de estudios clínicos, de acuerdo con 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 ($< 1/10,000$) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Página 262 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Estándar MedDRA Clase Órgano Sistema | Reacción adversa al medicamento por PT | Frecuencia |
|--|---|-----------------|
| Trastornos vasculares y otros SOC | Eventos tromboembólicos* | frecuentes |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Coagulación intravascular diseminada | se desconoce |
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad o reacciones alérgicas | poco frecuentes |
| | Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico | se desconoce |
| | Desarrollo de anticuerpos | se desconoce |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | frecuentes |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Elevación de la temperatura corporal | frecuentes |

*incluyendo casos con resultado fatal

Sobre la seguridad en cuanto a agentes transmisibles.

Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre el uso de Beriplex en la población pediátrica.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Reportar la sospecha de reacciones adversas después de que un medicamento ha sido autorizado es importante. Esto permite el monitoreo continuo del equilibrio de beneficio/riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten todas las sospechas de reacción adversa.

Interacciones:

Los productos de complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

A continuación se proporcionan únicamente lineamientos generales para establecer la dosis. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la severidad del trastorno, de la ubicación y del grado del sangrado y del cuadro clínico del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular de manera individual para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las distintas vidas medias circulantes de los factores de coagulación respectivos en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden identificarse con base en determinaciones periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación de interés, o con base en pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (INR, prueba de Quick) y con monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de la coagulación (ensayos específicos de los factores de la coagulación y/o pruebas globales para determinar los niveles del complejo de protrombina).

- Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K

La dosis dependerá del INR (Rango Internacional Normalizado) antes del tratamiento y del INR que se desea alcanzar. El INR previo al tratamiento se debe medir lo más cercanamente posible al momento de la dosis, a fin de poder calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla se proporcionan dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX/kg de peso corporal) requeridas para la normalización del INR (por ejemplo, ≤ 1.3) a diferentes niveles iniciales de INR.

| INR previo al tratamiento | 2.0 - 3.9 | 4.0 - 6.0 | > 6.0 |
|---|-----------|-----------|-------|
| Dosis aproximada ml/kg de peso corporal | 1 | 1.4 | 2 |
| Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg de peso corporal | 25 | 35 | 50 |

La dosis se basa en el peso corporal, sin rebasar los 100 kg. En el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de Factor IX) no debe, en consecuencia, rebasar las 2500 UI para un INR de 2.0 - 3.9, las 3500 UI para un INR de 4.0 - 6.0 y las 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se alcanza aproximadamente a los 30 minutos después de la inyección. Se debe considerar la administración simultánea de vitamina K en pacientes que reciben Beriplex para revertir urgentemente a los antagonistas de la vitamina K, ya que la vitamina K por lo general surte efecto en el transcurso de 4 - 6 horas. La administración de dosis repetidas de Beriplex en pacientes que requieran revertir con urgencia el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no está respaldada por datos clínicos y, en consecuencia, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos. Por tal motivo, la recuperación y duración del efecto pueden variar, siendo obligatorio monitorear el nivel de INR durante el tratamiento.

- Sangrados y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K cuando no haya disponibles productos de factores específicos de la coagulación.

El cálculo de la dosis requerida de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en 1.3% (0.013 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en 1.7% (0.017 UI/ml) respecto de la actividad normal.

Página 265 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales se relacionan con el estándar en vigor de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación en específico se expresa ya sea como porcentaje (respecto del plasma normal) o en Unidades Internacionales (respecto del estándar internacional para el factor de la coagulación en específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de la coagulación equivale a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor X en 0.019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53
donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Observar que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. Un cálculo basado en datos de sujetos sanos proporcionaría un estimado más bajo de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, dicho valor debe usarse en el cálculo.

Existe información específica disponible de producto proveniente de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), sobre la reversión del tratamiento de antagonista de la vitamina K para sangrado mayor agudo o profilaxis perioperatoria de sangrado (N = 98, N = 43).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes no se ha establecido todavía en estudios clínicos controlados.

Población de edad avanzada

La posología y el método de administración en pacientes de edad avanzada (> 65 años) son equivalentes a lo indicado en las recomendaciones generales.

Método de administración

Las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración se indican en la sección 6.6. La solución reconstituida se debe administrar por vía intravenosa (no más de 3 UI/kg/min, máx. 210 UI/min, aproximadamente 8 ml/minuto).

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. 2022007729 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.2.2, con el fin de continuar con el proceso de obtención de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 25/06/2020, allegado mediante radicado No. 20211163532
- Información para prescribir versión 25/06/2020, allegado mediante radicado No. 20211163532
- Declaración sucinta allegado mediante radicado No. 20211163532
- Instructivo de uso allegado mediante radicado No. 20211163532

CONCEPTO: Revisada la documentación la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211163532 / 20221236266 se presenta respuesta al Auto Auto No. 2022007729 emitido mediante Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.2.2 en relación con solicitud de evaluación farmacológica, aprobación de inserto e información para prescribir ambos versión 25/06/2020, allegados mediante radicado No. 20211163532, declaración sucinta e instructivo de uso allegados mediante radicado No. 20211163532.

La Sala recomienda aprobar con la siguiente información:

Composición:

Beriplex tiene la presentación de polvo y disolvente para preparar una solución inyectable que contiene complejo de protrombina humana. El producto nominalmente contiene las UI de factores de la coagulación humana tabuladas a continuación:

Página 267 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Nombre de los principios activos | Contenido después de la reconstitución (UI/ml) | Beriplex P/N 500 contenido por vial (UI) |
|-------------------------------------|--|--|
| Principios activos | | |
| Factor II de la coagulación humana | 20 – 48 | 400 – 960 |
| Factor VII de la coagulación humana | 10 – 25 | 200 – 500 |
| Factor IX de la coagulación humana | 20 – 31 | 400 – 620 |
| Factor X de la coagulación humana | 22 – 60 | 440 – 1200 |
| Principios activos adicionales | | |
| Proteína C | 15 – 45 | 300 – 900 |
| Proteína S | 12 – 38 | 240 – 760 |

El contenido total de proteína es de 6 - 14 mg/ml de solución reconstituida.
La actividad específica del factor IX es de 2.5 UI por mg de proteína total.
Las actividades de todos los factores de la coagulación, así como de la Proteína C y S (antígeno) se han probado de acuerdo con los Estándares internacionales válidos actuales de la OMS.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, como en la deficiencia ocasionada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una rápida corrección de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no hay disponibles productos purificados de factores específicos de la coagulación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
En caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo deben administrarse después de terminado el estado de consunción.
Historial conocido de trombocitopenia inducida por heparina.

Precauciones y advertencias:

Se recomienda consultar a un especialista experimentado en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex únicamente debe usarse cuando sea necesaria una rápida corrección de los niveles del complejo de protrombina, como en sangrados mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, generalmente basta con reducir la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K podrían tener un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina humana podría exacerbar dicho estado.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben usar productos de factores de la coagulación específicos cuando los haya disponibles.

En caso de ocurrir reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, la administración de Beriplex se debe detener de inmediato (es decir, interrupción de la inyección) debiéndose iniciar el tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la severidad del efecto adverso. Se deben aplicar las medidas clínicas actuales estándar para tratar el shock.

Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida son tratados con complejo de protrombina humana, particularmente con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia aislada del factor VII, debido a que los otros factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos a los normales. Los pacientes que reciban complejo de protrombina humana deben monitorearse estrechamente en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear estrechamente a los pacientes que reciben Beriplex y que tengan historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el per- o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex se debe sopesar contra el riesgo potencial de tales complicaciones.

Página 269 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, podría ser necesario, bajo ciertas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución sólo podría realizarse después de finalizado el estado de consunción (por ejemplo, por tratamiento de la causa subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

Al revertir los antagonistas de la vitamina K, los pacientes se exponen al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente. El reinicio de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Los signos característicos de la TIH son un descenso del conteo de plaquetas > 50 por ciento y/o la ocurrencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante la terapia con heparina. El inicio generalmente ocurre de 4 a 14 días después de iniciada la terapia con heparina, pero podría ocurrir en el transcurso de 10 horas en pacientes expuestos recientemente a heparina (en los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos individuales después de intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes hemofílicos B con inhibidores al factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

No se cuenta con datos sobre el uso de Beriplex en caso de sangrado perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en cuenta en pacientes bajo una dieta controlada en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándares para evitar infecciones resultado del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donadores, el análisis de donaciones individuales y pools de plasma con marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación/remoción de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos no puede excluirse por completo la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es válido para virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Deberá considerarse la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciban de manera frecuente/repetida productos de complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto, a fin de establecer un vínculo entre el paciente y el lote de producto.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Muy raramente se han observado reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, mismas que incluyen reacciones anafilácticas severas.

La terapia de remplazo puede conducir a la formación de anticuerpos en la circulación que inhiban a uno o más factores del complejo de protrombina humana. Si dichos inhibidores estuvieran presentes, la condición se manifestará como una respuesta clínica escasa. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia para buscar asesoría. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a los factores contenidos en Beriplex.

Comúnmente se ha observado un incremento en la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración de complejo de protrombina humana.

Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, la experiencia post comercialización, así como en la literatura científica.

La tabla presentada a continuación se basa en la Clasificación MedDRA por Órganos y Sistemas (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se basan en datos de estudios clínicos, de acuerdo con 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 $< 1/1,000$);

Página 271 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

muy raras (<1/10,000) o desconocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

| Estándar MedDRA Clase Órgano Sistema | Reacción adversa al medicamento por PT | Frecuencia |
|--|---|-------------------|
| Trastornos vasculares y otros SOC | Eventos tromboembólicos* | frecuentes |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Coagulación intravascular diseminada | se desconoce |
| Trastornos del sistema inmune | Hipersensibilidad o reacciones alérgicas | poco frecuentes |
| | Reacciones anafilácticas, incluyendo shock anafiláctico | se desconoce |
| | Desarrollo de anticuerpos | se desconoce |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | frecuentes |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Elevación de la temperatura corporal | frecuentes |

*incluyendo casos con resultado fatal

Sobre la seguridad en cuanto a agentes transmisibles.

Población pediátrica

No existen datos disponibles sobre el uso de Beriplex en la población pediátrica.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Reportar la sospecha de reacciones adversas después de que un medicamento ha sido autorizado es importante. Esto permite el monitoreo continuo del equilibrio de beneficio/riesgo del medicamento.

A los profesionales del cuidado de la salud se les pide que reporten todas las sospechas de reacción adversa.

Interacciones:

Los productos de complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero se desconocen las interacciones con otros productos medicinales.

Al realizar pruebas de coagulación que sean sensibles a la heparina en pacientes que reciban dosis altas de complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

A continuación se proporcionan únicamente lineamientos generales para establecer la dosis. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La dosis y duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la severidad del trastorno, de la ubicación y del grado del sangrado y del cuadro clínico del paciente.

La cantidad y la frecuencia de la administración se deben calcular de manera individual para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las distintas vidas medias circulantes de los factores de coagulación respectivos en el complejo de protrombina. Los requerimientos de dosis individuales sólo pueden identificarse con base en determinaciones

periódicas de los niveles plasmáticos individuales de los factores de la coagulación de interés, o con base en pruebas globales de los niveles de complejo de protrombina (INR, prueba de Quick) y con monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de la coagulación (ensayos específicos de los

factores de la coagulación y/o pruebas globales para determinar los niveles del complejo de protrombina).

- Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K

La dosis dependerá del INR (Rango Internacional Normalizado) antes del tratamiento y del INR que se desea alcanzar. El INR previo al tratamiento se debe medir lo más cercanamente posible al momento de la dosis, a fin de poder calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla se proporcionan dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX/kg de peso corporal) requeridas para la normalización del INR (por ejemplo, ≤ 1.3) a diferentes niveles iniciales de INR.

| INR previo al tratamiento | 2.0 - 3.9 | 4.0 - 6.0 | > 6.0 |
|---|-----------|-----------|-------|
| Dosis aproximada ml/kg de peso corporal | 1 | 1.4 | 2 |
| Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg de peso corporal | 25 | 35 | 50 |

La dosis se basa en el peso corporal, sin rebasar los 100 kg. En el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de Factor IX) no debe, en consecuencia, rebasar las 2500 UI para un INR de 2.0 - 3.9, las 3500 UI para un INR de 4.0 - 6.0 y las 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección del deterioro de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K se alcanza aproximadamente a los 30 minutos después de la inyección. Se debe considerar la administración simultánea de vitamina K en pacientes que reciben Beriplex para revertir

urgentemente a los antagonistas de la vitamina K, ya que la vitamina K por lo general surte efecto en el transcurso de 4 - 6 horas. La administración de dosis repetidas de Beriplex en pacientes que requieran revertir con urgencia el tratamiento con antagonistas de la vitamina K no está respaldada por datos clínicos y, en consecuencia, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos.

Por tal motivo, la recuperación y duración del efecto pueden variar, siendo obligatorio monitorear el nivel de INR durante el tratamiento.

- Sangrados y profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de cualquiera de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K cuando no haya disponibles productos de

factores específicos de la coagulación.

El cálculo de la dosis requerida de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en 1.3% (0.013 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en 1.7% (0.017 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 1.9% (0.019 UI/ml) respecto de la actividad normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales se relacionan con el estándar en vigor de la OMS para cada factor. La actividad plasmática de un factor de la coagulación en específico se expresa ya sea como porcentaje (respecto del plasma normal) o en Unidades Internacionales (respecto del estándar internacional para el factor de la coagulación en específico).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de un factor de la coagulación equivale a la cantidad contenida en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor X en 0.019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53
donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Observar que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. Un cálculo basado en datos de sujetos sanos proporcionaría un estimado más bajo de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, dicho valor debe usarse en el cálculo.

Existe información específica disponible de producto proveniente de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), sobre la reversión del tratamiento de antagonista de la vitamina K para sangrado mayor agudo o profilaxis perioperatoria de sangrado (N = 98, N = 43).

Página 275 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes no se ha establecido todavía en estudios clínicos controlados.

Población de edad avanzada

La posología y el método de administración en pacientes de edad avanzada (> 65 años) son equivalentes a lo indicado en las recomendaciones generales.

Método de administración

Las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración se indican en la sección 6.6. La solución reconstituida se debe administrar por vía intravenosa (no más de 3 UI/kg/min, máx. 210 UI/min, aproximadamente 8 ml/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda que el “instructivo de uso” debe estar integrado a IPP e inserto. Por tanto IPP e inserto deben ajustarse al presente concepto

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

Aprobado PGR versión 3.0 del producto BERIPLEX. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

En lo relacionado al cumplimiento de calidad y de los laboratorios se especificará en el acto administrativo.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

Página 276 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 GAVISCON® LIQUIDO SUSPENSION ORAL

Expediente : 20010354
Radicado : 20191059888 / 20191059891 / 20201161393
Fecha : 10/09/2020
Interesado : Reckitt Benckiser Colombia S.A

Composición:

Cada 100mL contiene 5g de Alginato de sodio, 2,67g de Bicarbonato de sodio y 1,6g de Carbonato de calcio

Forma farmacéutica: Suspensión Oral

Indicaciones:

Indicado en el tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al alginato de sodio, al bicarbonato de sodio, al carbonato de calcio o cualquiera de los excipientes del producto.

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 2020027302 del 20 de agosto de 2022, cuyo concepto se encuentra en el Acta No 01 de 2020 numeral 3.4.1. 1 en el sentido de:

Página 277 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

REVOQUE el artículo segundo de la Resolución No 2020027302 del 20 de agosto de 2022 y se conceda en su totalidad lo solicitado en el escrito identificado con el número de radicado 20191059888 del 01 de abril de 2019.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita recurso de reposición contra la Resolución No 2020027302 del 20 de agosto de 2022, cuyo concepto se encuentra en el Acta No 01 de 2020 numeral 3.4.1.1 en el sentido de: REVOQUE el artículo segundo de la Resolución No 2020027302 del 20 de agosto de 2022 y se conceda en su totalidad lo solicitado en el escrito identificado con el número de radicado 20191059888 del 01 de abril de 2019 (modificación de indicaciones, dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas e información para prescribir), para el producto Gaviscon ® Líquido Suspensión Oral, principio activo alginato de sodio + bicarbonato de sodio + carbonato de calcio.

Analizada la información allegada, la Sala no encuentra argumentos para modificar el concepto emitido en el Acta No. 1 de 2020 SEMNNIMB, Numeral 3.4.1.1, por cuanto el manejo del producto de la referencia es como agente coadyuvante, como está demostrado en la información clínica y en las guías de referencia. La Sala aclara que este concepto aplica para todos los productos que tienen los mismos principios activos: Alginato de sodio, Bicarbonato de sodio y Carbonato de calcio.

3.4.1.2. CLOPIDOGREL TABLETAS RECUBIERTAS X 75 MG

Expediente : 19980931
Radicado : 20221236670
Fecha : 17/11/2022
Interesado : Genfar S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Clopidogrel bisulfato 74% 101,351mg equivalente a Clopidogrel

Forma farmacéutica: Tableta

Página 278 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones: (Del Registro)

Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de los eventos aterotrombóticos en:

Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad vascular periférica establecida:

En pacientes con historia de infarto de miocardio (IM) reciente, accidente cerebrovascular (ACV) reciente o enfermedad vascular periférica (EVP) establecida, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa del criterio combinado de valoración de nuevo ACV isquémico (fatal o no-fatal), nuevo IM (fatal o no-fatal) y otras causas de muerte vascular.

Síndrome coronario agudo:

En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable / infarto de miocardio [IM] sin onda q) incluyendo los pacientes que son manejados médicamente y aquellos que deben ser manejados mediante sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin stents) o puentes aortocoronarios, clopidogrel ha demostrado disminuir la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, IM o ACV, así como la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria.

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, Clopidogrel ha demostrado reducir la tasa general de muerte y la tasa del criterio combinado de valoración de muerte, re-infarto o ACV.

Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en:

Fibrilación auricular: En pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina k (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Clopidogrel está contraindicado en: hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes, insuficiencia hepática severa, sangrado patológico activo como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de dosificación/grupo etario
- Modificación de interacciones
- Inserto Fecha de Revisión 29 de septiembre de 2022 CCDS V27-V32 allegado mediante radicado 20221236670
- Información para Prescribir Fecha de Revisión 29 de septiembre de 2022 CCDS V27-V32 allegado mediante radicado 20221236670

Nuevas indicaciones

Antiagregante plaquetario.

Código ATC: B01AC04

Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención de los eventos aterotrombóticos en:

- Infarto de miocardio reciente, accidente cerebrovascular reciente o enfermedad vascular periférica establecida:

En pacientes con historia de infarto de miocardio (IM) reciente, Accidente Cerebrovascular (ACV) reciente o Enfermedad Vascular Periférica (EVP) establecida, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa del criterio combinado de valoración de nuevo ACV isquémico (fatal o no-fatal), nuevo IM (fatal o no-fatal) y otras causas de muerte vascular.

- Síndrome Coronario Agudo:

En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable / Infarto de miocardio [IM] sin onda Q) incluyendo los pacientes que son manejados médicamente y aquellos que deben ser son manejados mediante sometidos a intervención coronaria percutánea (con o sin Stents) o puentes aortocoronarios, clopidogrel ha demostrado disminuir la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, IM o ACV, así como la tasa del criterio combinado de valoración de muerte cardiovascular, IM, ACV o isquemia refractaria.

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, clopidogrel ha demostrado reducir la tasa de muerte por cualquier causa y la tasa del criterio combinado de valoración de muerte, re-infarto o accidente cerebrovascular. Para pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, en combinación con AAS en pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea o en pacientes con tratamiento médico elegibles para terapia trombolítica/fibrinolítica.

- En pacientes con ataque isquémico transitorio (AIT) menor de riesgo moderado a alto o accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) menor de riesgo moderado a alto Clopidogrel en combinación con AAS está indicado en:

Pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD2 \geq 4 o ACV menor (NISS \leq 3) dentro de las 24 horas posteriores al evento AIT o ACVI.

- Clopidogrel está indicado en adultos para la prevención secundaria de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en:

Fibrilación Auricular

En pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

En pacientes con fibrilación auricular (FA) y con un incremento del riesgo de sufrir eventos vasculares, quienes pueden usar terapia con antagonistas de la vitamina K (AVK), los AVK han demostrado un mejor beneficio clínico que el Ácido Acetil Salicílico (AAS) solo o la combinación de clopidogrel y AAS para la reducción de accidente cerebrovascular.

En pacientes con fibrilación auricular quienes tienen al menos un factor de riesgo de sufrir eventos vasculares y quienes no pueden ser tratados con AVK (Ej.: riesgo específico de sangrado, imposibilidad de cumplir con el monitoreo del INR según criterio médico, o en los que el uso de AVK es inapropiado), clopidogrel está indicado en combinación con AAS para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo el accidente cerebrovascular. Clopidogrel en combinación con AAS ha demostrado reducir la tasa de eventos del criterio de evaluación compuesto por accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, eventos embólicos sistémicos fuera del sistema nervioso central, o muerte vascular sobre todo a expensas de la disminución de los eventos cerebrovasculares

Nuevas contraindicaciones

Página 281 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier componente de la fórmula.
- Sangrado patológico activo, tal como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.
- Insuficiencia hepática grave

Nuevas precauciones y advertencias

Desórdenes de sangrado y hematológicos

Debido al riesgo de sangrado, así como a efectos hematológicos indeseables, debe practicarse con rapidez determinación del recuento celular sanguíneo y/u otros exámenes pertinentes, cuando quiera que se sospeche que tales síntomas clínicos emergen durante el tratamiento en curso. Por el incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina con clopidogrel debe ser tomado con precaución.

Como con otros compuestos antiplaquetarios, clopidogrel debe usarse con precaución en pacientes que podrían estar en riesgo inminente de sangrado a causa de trauma, cirugía u otras condiciones patológicas, y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina o inductores fuertes del CYP2C19, incluyendo los inhibidores de la COX-2.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, no se recomienda la terapia antiplaquetaria triple (clopidogrel + aspirina + dipiridamol) para la prevención secundaria del ictus en pacientes con ictus isquémico agudo no cardioembólico o AIT.

Los pacientes deberán ser monitoreados cuidadosamente en cuanto a cualquier signo de sangrado incluyendo sangrado oculto, especialmente durante las primeras semanas de tratamiento y/o después de la intervención cardíaca invasiva o cirugía. La administración concomitante de clopidogrel con anticoagulantes orales no está recomendada ya que puede incrementar la intensidad de los sangrados. Si un paciente está programado para cirugía electiva y no se desean efectos antiplaquetarios, debe discontinuarse clopidogrel 7 días antes de la cirugía.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser usado con precaución en pacientes que tengan lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal o intraocular). Medicamentos que puedan inducir a lesiones gastrointestinales (tales como el AAS y los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos) deben ser utilizados con precaución en pacientes que estén tomando clopidogrel.

Se debe informar a los pacientes que cuando están tomando clopidogrel, solo o en combinación con AAS, un sangrado puede tomar más tiempo del usual en detenerse y que ellos deben reportar cualquier sangrado inusual (sitio y duración) a su médico. Los pacientes deben informar a sus médicos y odontólogos que están tomando clopidogrel antes de programar cualquier cirugía y antes de tomar cualquier otro medicamento.

No se recomienda el uso de una dosis de carga de clopidogrel de 600 mg en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y ≥ 75 años de edad en vista de los limitados datos y debido al mayor riesgo de hemorragia en esta población.

Accidente cerebrovascular isquémico reciente

En pacientes con accidente isquémico transitorio reciente o Accidente cerebrovascular (ACV) quienes están en alto riesgo de sufrir eventos isquémicos recurrentes, la combinación de AAS y clopidogrel, ha demostrado un incremento de sangrado mayor. Por lo tanto, esta combinación debe realizarse con precaución fuera de las situaciones clínicas en que la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

Considerando la falta de datos, clopidogrel no puede ser recomendado durante los primeros 7 días después de un accidente cerebrovascular isquémico agudo.

Inicio de la terapia

En los pacientes con un ACVI menor agudo o un AIT de riesgo moderado a alto, el tratamiento antiplaquetario dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse a más tardar 24 horas después del inicio del evento.

No hay datos sobre el beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACVI menor agudo o AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).

Pacientes con ACVI no menor (NIHSS >4)

En vista de la falta de datos, no se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria dual. En los pacientes con ACVI no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse sólo después de los primeros 7 días del evento.

ACVI menor reciente o AIT de moderado a alto riesgo en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención.

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes en los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes a los que se les planea aplicar trombólisis o terapia anticoagulante. El tratamiento antiplaquetario doble no se recomienda en estas situaciones.

Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

Se ha reportado muy rara vez púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) luego del uso de clopidogrel, algunas veces luego de una breve exposición. Se caracteriza por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática, asociada con hallazgos neurológicos, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente fatal, que requiere rápido tratamiento, incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia Adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, se debe considerar la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por especialistas, y se les debe suspender el clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene menos efecto sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP) tratados con clopidogrel a las dosis recomendadas pueden presentar tasas de eventos cardiovasculares más altas que los pacientes con función normal de la vía CYP2C19. (ver sección Farmacocinética, Farmacogenética). Es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad del CYP2C19 dé lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y pueda potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de inductores fuertes del CYP2C19. Existen pruebas disponibles para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas pueden ser usadas como ayuda para determinar la estrategia terapéutica. Considere el uso de dosis más altas de Clopidogrel en pacientes que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19.

Debido a que clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo parcialmente a través del CYP2C19, se esperaría que el uso de productos medicinales que inhiben la actividad de esta enzima ocasionarían una disminución de los niveles farmacológicos del metabolito activo de clopidogrel.

Se desconoce la relevancia clínica de esta interacción. Como precaución, debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP2C19.

Reactividad cruzada entre tienopiridinas

Los pacientes deben ser evaluados por historia previa de hipersensibilidad a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) pues se ha reportado reactividad cruzada entre diferentes tienopiridinas (ver sección de Experiencia posmercado). Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia. Pacientes quienes han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada.

Insuficiencia Renal

En pacientes con insuficiencia renal severa, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de Lapp lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán recibir este medicamento.

Se esperaría que el uso de fármacos que inducen la actividad de CYP2C19 produzca un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y podrían potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución se debe desaconsejar el uso concomitante de inductores potentes de CYP2C19.

Nueva dosificación/grupo etario

IM reciente, ACV reciente o EVP establecida: Clopidogrel debe administrarse como una dosis única diaria de 75 mg.

Síndrome coronario agudo:

En pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable/Infarto de miocardio sin onda Q), clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg o 600 mg. Puede considerarse una dosis de carga de 600 mg en pacientes <75 años de edad cuando se pretende realizar una intervención coronaria percutánea. El tratamiento con clopidogrel debe continuarse con una dosis diaria de 75 mg. El Ácido Acetil Salicílico (AAS) (75 mg hasta 325 mg una vez al día) debe iniciarse y continuarse en combinación con clopidogrel. En el estudio CURE, la mayoría de pacientes con Síndromes Coronarios Agudos recibieron también heparina.

Para pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST:

- En los pacientes tratados médicamente y susceptibles de recibir un tratamiento trombolítico/fibrinolítico, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg diarios una vez al día, administrada en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (en CLARITY se utilizaron 300 mg).

- Cuando se pretende realizar una intervención coronaria percutánea (ICP): El clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga de 600 mg en los pacientes que se someten a una ICP primaria y en los que se someten a una ICP más de 24 horas después de haber recibido un tratamiento fibrinolítico.

Debe administrarse una dosis de carga de 300 mg de clopidogrel a los pacientes sometidos a ICP en las 24 horas siguientes a la recepción del tratamiento fibrinolítico

El tratamiento con clopidogrel debe continuarse con 75 mg una vez al día con AAS. En la práctica clínica, la dosis de mantenimiento de AAS prescrita es de 75 mg-325 mg diarios. Dado que las dosis más altas de AAS se asociaron con un mayor riesgo de hemorragia, se recomienda que la dosis de AAS no sea superior a 100 mg. La terapia combinada debe iniciarse lo antes posible tras el inicio de los síntomas y continuarse hasta 12 meses.

- Pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto o ACVI menor de riesgo moderado a alto:

Los pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación dosis de carga de clopidogrel 300 mg seguida de clopidogrel 75 mg una vez al día y AAS (75mg 100mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas posteriores al evento y continuarse durante 21 días, seguido de un tratamiento antiplaquetario único.

- Fibrilación Auricular:

Página 286 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clopidogrel debe ser administrado como una dosis diaria de 75mg. AAS (75-100 mg diarios) AAS debe ser iniciado y continuado en combinación con clopidogrel (ver sección Farmacodinamia).

- Farmacogenética:

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis más altas (600 mg de dosis de carga seguido de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos incrementa la respuesta antiplaquetaria (ver sección Farmacocinética y Farmacogenética). Considere el uso de dosis altas de clopidogrel en sean metabolizadore lentos de la vía CYP2C19. Un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes no ha sido establecido por el resultado de un estudio clínico.

Poblaciones especiales:

Niños: La seguridad y efectividad en poblaciones pediátricas no se ha establecido. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró el beneficio clínico de clopidogrel en neonatos e infantes con enfermedad cardíaca congénita cianozante con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa. En este estudio de 906 pacientes pediátricos (neonatos e infantes) con enfermedad congénita cianozante del corazón con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 0.2 mg/Kg/día (n=467) o placebo (n=439) al tiempo con terapia de base hasta el momento de la segunda etapa de la cirugía. El tiempo promedio entre la derivación paliativa y la primera administración de la medicación del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron ASA concomitante (rango de 1 23 mg/Kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado del criterio de evaluación primario compuesto por muerte, trombosis de la fistula o intervenciones cardíacas antes de 120 días de edad seguida a un evento considerado como de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo. El sangrado fue la reacción adversa más frecuentemente reportado en ambos grupos: clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre ambos grupos.

Ancianos: Para una dosis de carga en pacientes ≥ 75 años de edad.

Compromiso hepático: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Compromiso renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Nuevas interacciones

Medicamentos asociados con riesgo de sangrado: existe un mayor riesgo de sangrado debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con riesgo de sangrado debe realizarse con precaución.

Trombolíticos: La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos y heparina se evaluó en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando trombolíticos y heparina fueron administrados con ácido acetilsalicílico.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: Puesto que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes inyectables: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, clopidogrel no requirió modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Ya que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes orales: A causa del incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel debe hacerse con precaución.

Ácido acetilsalicílico: El ácido acetilsalicílico no modifica la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, dos veces al día, durante un día, no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por la toma de clopidogrel. Como es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, su uso concomitante debe hacerse con precaución, aunque, clopidogrel y AAS (75-325 mg, una vez al día) se han administrado conjuntamente hasta por un año.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno incrementó la pérdida de sangre oculta por el tracto gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINE, no está claro en la actualidad si existe un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal con todos los AINE. En consecuencia, AINE y clopidogrel deben administrarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Dado que los ISRS afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): en un estudio clínico cruzado, clopidogrel (300mg dosis de carga seguido por 75 mg día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 45% (día 1) y en un 40% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) con 5 M ADP fue disminuida en un 39%(24h) y en un 21% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente.

En un segundo estudio de interacción con omeprazol 80mg administrado 12 horas después del esquema estándar de clopidogrel los resultados fueron similares, indicando que administrar clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previene su interacción que parece ser dada por el efecto inhibitorio de omeprazol sobre la CYP2C19.

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrados con un régimen de dosis más alta de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg / día), se observó un grado de interacción similar al observado en los otros estudios de interacción omeprazol. Sin embargo, la formación de su metabolito activo y la agregación plaquetaria se encontraban en el mismo nivel que el clopidogrel administrado solo en el régimen de dosis estándar.

En un estudio clínico cruzado, en sujetos sanos, fue administrado clopidogrel (300mg dosis de carga, seguido de 75mg día) solo o con pantoprazol (80mg al mismo tiempo que clopidogrel) por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 20%(día 1) y 14%(día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) disminuyó en un 15%(24h) y en un 11 % (al día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. Estos resultados indican que clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT comparó 2 esquemas de dosificación de clopidogrel (600mg dosis de carga, seguidos de 150mg día por 6 días, seguidos de 75mg día hasta el día 30 vs. 300mg dosis de carga, seguidos por 75mg al día hasta el día 30). Un sub-análisis (n=18.432) correlacionó el uso de IBP (principalmente omeprazol y pantoprazol) al momento de la aleatorización y del alta hospitalaria y demostró que no hubo interacciones entre clopidogrel y el uso de los IBP para el criterio de evaluación primaria (muerte cardiovascular, IAM o ACV) o cualquiera de los criterios de evaluación secundaria incluida la trombosis del stent.

Se han adelantado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.

No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando clopidogrel se coadministró con atenolol, nifedipina, o ambos, atenolol y nifedipina. Por otra parte, la actividad

farmacodinámica de clopidogrel no se influyó en forma significativa con la coadministración de fenobarbital, o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no se modificó con la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el volumen de absorción de clopidogrel.

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina (un sustrato de la CYP2C9) o el INR en pacientes en terapia a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina incrementa el riesgo de sangrado por los efectos independientes de cada uno sobre la hemostasis. Sin embargo, a altas concentraciones in Vitro, clopidogrel inhibe la CYP2C9.

Es improbable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de medicamentos como fenitoína y AINE, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos del estudio CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden coadministrarse en forma segura con clopidogrel.

Medicamentos sustrato CYP2C8: se ha demostrado que Clopidogrel aumenta la exposición a repaglinida en voluntarios sanos. Los estudios in vitro han mostrado que el incremento de la exposición a la repaglinida es debido a la inhibición de CYP2C8 causada por el metabolito glucurónido de clopidogrel.

Debido al riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel con medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP2C8 (ejemplo repaglinida, paclitaxel) debe realizarse con precaución.

Además de los anteriores estudios de interacciones específicas, los pacientes incluidos en dos amplios estudios clínicos (CAPRIE y CURE) recibieron una variedad de medicaciones concomitantes, incluyendo diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima

convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, reductores del colesterol, inhibidores de la GPIIb/IIIa, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos, antiepilépticos y terapia de reemplazo hormonal, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Otras terapias concomitantes:

Inhibidores del CYP2C19

Puesto que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo, en parte, por el CYP2C19, es de esperar que el uso de medicamentos que inhiban la actividad de esta enzima de lugar a una

Página 290 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reducción de los niveles del metabolito activo del clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Se debe desaconsejar el empleo concomitante de medicamentos que inhiban de manera moderada o potente la vía CYP2C19 (Ej. Omeprazol), (Ver sección Precauciones y sección Farmacocinética, Farmacogenética). Si un inhibidor de la bomba de protones va a utilizarse con clopidogrel concomitantemente, considere usar el que menos actividad inhibitoria tenga sobre la vía CYP2C19 tal como pantoprazol.

Inductores de CYP2C19

Dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por CYP2C19, el uso de fármacos que inducen la actividad de esta enzima resultaría en un aumento de los niveles de fármaco del metabolito activo de clopidogrel.

La rifamicina induce fuertemente CYP2C19, lo que resulta en un aumento del nivel de clopidogrel activo inhibición de metabolitos y plaquetas, que en particular podría potenciar el riesgo de hemorragia. Como una precaución, se debe desaconsejar el uso concomitante de inductores potentes de CYP2C19.

Rosuvastatina: Se ha demostrado que el clopidogrel aumenta la exposición a la rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221236670 el interesado solicita modificación de indicaciones, contraindicaciones, precauciones y advertencias, dosificación/grupo etario, interacciones y aprobación de inserto Fecha de Revisión 29 de septiembre de 2022 CCDS V27-V32 y de información para Prescribir Fecha de Revisión 29 de septiembre de 2022 CCDS V27-V32 allegados mediante radicado mencionado para medicamento competidor que contiene clopidogrel 75 mg en tabletas recubiertas.

El interesado informa que se trata de actualizar la información previamente aprobada y algunos ajuste de ortografía. La Sala encuentra que la principal modificación es la adición de la indicación “En pacientes con ataque isquémico transitorio (AIT) menor de riesgo moderado a alto o accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) menor de riesgo moderado a alto: Clopidogrel en combinación con AAS está indicado en Pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD2 \geq 4) o ACVI menor (NIHSS \leq 3) dentro de las 24 horas posteriores al evento AIT o ACVI.

Se informa al interesado que en el Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7. fue conceptuada la solicitud para la nueva indicación para el principio activo clopidogrel, la cual fue negada, adicionalmente en dicho concepto se definió que las indicaciones para los medicamentos cuya composición sea clopidogrel tabletas por 75 mg son:

Medicamento alternativo a ácido acetilsalicílico (AAS):

En pacientes adultos que han sufrido recientemente un infarto agudo de miocardio (desde pocos días antes hasta un máximo de 35 días), un infarto cerebral (desde 7 días antes hasta un máximo de 6 meses después) o que padecen enfermedad arterial periférica establecida.

En terapia de adición al ASS en pacientes adultos que presentan un síndrome coronario agudo: -

-Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea.

-Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica.

En terapia de adición al ASS en pacientes adultos con fibrilación auricular que tienen al menos un factor de riesgo para acontecimientos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo.

La Sala recomienda que el interesado debe ajustar su información a la conceptuada en el Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB numeral 3.4.1.7.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20211211758 / 20221230264
Fecha : 03/11/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Página 292 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

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 $\geq 1\%$ TPS, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir keytruda.

Cáncer de cabeza y cuello

Keytruda, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan pd-l1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de hodgkin clásico (CLH)

Keytruda en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer esofágico

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Pembrolizumab (Keytruda®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

Keytruda en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC)

Cáncer colorrectal

Keytruda está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR).

Cáncer de mama triple negativo

Keytruda, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de cérvix

Keytruda, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

Contraindicaciones: (Del Registro)

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006626 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMINNMB 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
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto e IPP versión 022022 fecha de revisión 19-septiembre- 2022 allegado mediante radicado No. 20221230264

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA® (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA®, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1

con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA® como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA®.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA®, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA®, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin Clásico

KEYTRUDA® en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en recaída o refractario, que no han respondido a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) o después de al menos dos tratamientos previos cuando el TAPH no es una opción de tratamiento.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Pembrolizumab (KEYTRUDA®), en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1

[Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Cáncer Colorrectal

KEYTRUDA® está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR).

Cáncer de Cérvix

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresan PD-L1 con un CPS ≥ 1 .

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA®, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA®, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Carcinoma Endometrial

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA®, en combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de mama triple negativo

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

KEYTRUDA® como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de después de nefrectomía y resección de resección de lesiones metastásicas.

Modificación de dosificación

Dosis y Administración

Genera I

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) [ver Estudios clínicos (9)] en CRC no resecable o metastásico.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con carcinoma endometrial o RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

| Reacciones Adversas | Severidad | Modificación de la dosis |
|-----------------------------|--|--|
| Neumonitis inmunomediada | 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 Inmunomediada | 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 Inmunomediada | 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 inmunomediadas | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | <p>Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*</p> <p>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®.</p> |
| <p>Hepatitis inmunomediada</p> <p>Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación, que se encuentran a continuación de esta tabla</p> | <p>Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN</p> | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | <p>AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN</p> | Descontinuar permanentemente |
| | <p>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</p> | Descontinuar permanentemente |

| | | |
|---|---|--|
| Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) | 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 inmunomediadas | 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, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones relacionadas con la infusión | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA®, entonces KEYTRUDA® debe descontinuar permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o descontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC, ver Sección 9 Estudios clínicos, Carcinoma de Células Renales.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

| Indicación | Dosis Inicial | Primera Reducción de Dosis a | Segunda Reducción de Dosis a | Tercera Reducción de Dosis a |
|-----------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Carcinoma Endometrial | 20 mg oral una vez al día | 14 mg una vez al día | 10 mg una vez al día | 8 mg una vez al día |
| RCC | 20 mg oral una vez al día | 14 mg una vez al día | 10 mg una vez al día | 8 mg una vez al día |

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.

- Espere a que el vial de KEYTRUDA[®] alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA[®] es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA[®] y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA[®] se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA[®] también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA[®] hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA[®] en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA[®] no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Página 304 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA® como monoterapia con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA® como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA® como tratamiento adyuvante.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Estudios Clínico

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó e 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Página 305 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Reacción Adversa | KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799 | | | | |
|---------------------------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 2 (%) | Grado 3 (%) | Grado 4 (%) | Grado 5 (%) |
| Hipotiroidismo* | 8.5 | 6.2 | 0.1 | 0 | 0 |
| Hipertiroidismo | 3.4 | 0.8 | 0.1 | 0 | 0 |
| Neumonitis† | 3.4 | 1.3 | 0.9 | 0.3 | 0.1 |
| Colitis | 1.7 | 0.4 | 1.1 | <0.1 | 0 |
| Insuficiencia Suprarrenal | 0.8 | 0.3 | 0.3 | <0.1 | 0 |
| Hepatitis | 0.7 | 0.1 | 0.4 | <0.1 | 0 |
| Hipofisitis | 0.6 | 0.2 | 0.3 | <0.1 | 0 |
| Nefritis‡ | 0.3 | 0.1 | 0.1 | <0.1 | 0 |
| Diabetes Mellitus Tipo 1 | 0.2 | <0.1 | 0.1 | 0.1 | 0 |

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 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%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 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 la 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 4 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 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555 | | Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256 | |
|--|---|--------------|---|--------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 18 | 0 | 10 | 1 |
| Dolor de espalda | 12 | 1 | 7 | 1 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Vitiligo | 11 | 0 | 2 | 0 |

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 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 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178 | | Quimioterapia n=171 | |
|--|--|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3-4* (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3-4* (%) |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Dolor abdominal | 13 | 2 | 8 | 1 |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Prurito | 25 | 0 | 8 | 0 |
| Erupción | 13 | 0 | 8 | 0 |
| Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo | | | | |
| Hiponatremia | 11 | 3 | 5 | 1 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 15 | 1 | 10 | 1 |

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

| Evento Adverso | KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682 | | Docetaxel 75 mg/m 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 | | | | |
| Erupción | 14 | <1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 3 | <1 |

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

| | KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405 | | Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202 | |
|---|--|------------------|---|------------------|
| Eventos Adversos | Todos los Grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 41 | 6 | 38 | 2.5 |
| Astenia | 20 | 6 | 24 | 3.5 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 31 | 5 | 21 | 3.0 |
| Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático | | | | |
| Neutropenia | 27 | 16 | 24 | 12 |
| Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción | 20 | 1.7 | 11 | 1.5 |

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodiseptesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes con KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Reciben Entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® + lenvatinib n=352 | | Sunitinib n=340 | |
|--|---------------------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | Todos los Grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 61 | 10 | 49 | 5 |
| Náusea | 36 | 2.6 | 33 | 0.6 |
| Vómito | 26 | 3.4 | 20 | 1.5 |
| Estreñimiento | 25 | 0.9 | 19 | 0 |
| Dolor abdominal | 21 | 2.0 | 8 | 0.9 |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipertensión | 55 | 28 | 41 | 19 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 47 | 1.4 | 26 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y Nutricionales | | | | |
| Disminución del apetito | 40 | 4.0 | 31 | 1.5 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales | | | | |
| Disfonia | 30 | 0 | 4.1 | 0 |
| Exámenes | | | | |
| Disminución de peso | 30 | 8 | 9 | 0.3 |
| Trastornos Renales y Urinarios | | | | |
| Proteinuria | 30 | 8 | 13 | 2.9 |
| Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción | 27 | 3.7 | 14 | 0.6 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 28 | 1.4 | 15 | 0.3 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 23 | 0.6 | 16 | 0.9 |

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorrubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 775)

| Eventos Adversos* | KEYTRUDA® + lenvatinib n=406 | | Doxorrubicina o paclitaxel n=388 | |
|---|------------------------------------|------------------|--|----------------------|
| | Todos los Grados† (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados† (%) | Grado 3- 4 (%) |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipertensión | 64 | 37.9 | 5.2 | 2.3 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 57 | 1.2 | 0.8 | 0 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 54 | 8 | 20 | 2.1 |
| Náusea | 50 | 3.4 | 46 | 1.3 |
| Vómito | 37 | 2.7 | 21 | 2.3 |
| Dolor abdominal | 20 | 2.5 | 14 | 1.3 |
| Trastornos del Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 8 [‡] | 21 | 0.5 |
| Análisis | | | | |
| Disminución de peso | 34 | 10 | 6 | 0.3 |
| Incremento en ALT | 21 | 4.6 | 5 | 0.8 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 33 | 5 | 28 | 3.1 |
| Astenia | 24 | 6 | 24 | 3.9 |

| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
|--|----|-----|-----|-----|
| Artralgia | 31 | 1.7 | 8 | 0 |
| Trastornos Renales y Urinarios | | | | |
| Proteinuria | 29 | 5 | 2.8 | 0.3 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto urinario | 26 | 3.9 | 10 | 1.0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 25 | 0.5 | 9 | 0.3 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales | | | | |
| Disfonia | 23 | 0 | 0.5 | 0 |
| Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | 21 | 2.7 | 0.8 | 0 |

- * La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA® fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.
- † Graduado por NCI CTCAE v4.03
- ‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos

el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico

En el adyuvante de pacientes con RCC reseco tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseco tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, CRC o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211211758 / 20221230264 se presenta respuesta al Auto No. 2022006626 emitido mediante Acta No. 07 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.3. con el fin de continuar con la solicitud de aprobación de modificación de indicaciones, dosificación, reacciones adversas, inserto e información para prescribir (IPP) versión 022022 fecha de revisión 19-septiembre- 2022 allegado mediante radicado No. 20221230264. La modificación principal solicitada para Pembrolizumab solución inyectable en vial (4ml) que contiene 100 mg consiste en incluir la indicación “pembrolizumab en combinación con lenvatinib, para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa

En su respuesta el interesado diferencia las proporciones de pacientes que continuaron en el estudio (algunos pueden continuar en el seguimiento, pero no en tratamiento) 220/411 (53,5%) en grupo pembrolizumab vs 152/416 (36,5%) en grupo comparador; y los que continúan en tratamiento 124/406 (30,5%) vs 10/388 (2,6%).

En relación con las causas de retiro informa que por evento adverso en grupo pembrolizumab fueron 73/406 (18%) y 33/388 (8,5%) en el grupo control, por progresión clínica 3,7% vs 6,2%, por decisión médica 1% vs 5,2%, por decisión del paciente 4,4% vs 7,5%.

La Sala encuentra que el interesado da respuesta satisfactoria al Auto y considera que con base en el estudio KEYNOTE 775 se puede concluir un balance beneficio/daño favorable para el uso de pembrolizumab en combinación con lenvatinib, para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad

después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa. Por tanto, la Sala recomienda aprobar:

- **Modificación de indicaciones así:**

Indicaciones:

Pembrolizumab (Keytruda®) está indicado en:

Melanoma:

- Tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.
- Tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- 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.
- En combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.
- 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.
- 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 (HNSCC):

- 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.
- Como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Linfoma de Hodgkin clásico (cLH):

Página 317 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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:

- Tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

- Tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.
- En combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea del carcinoma escamocelular de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 10 .

Carcinoma de células renales (RCC):

- En combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).
- En combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

Cáncer Colorrectal CRC:

- Tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer colorrectal (CRC, por sus siglas en inglés) no resecable o metastásico con elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (DMMR).

Cáncer de mama triple negativo (TNBC):

- En combinación con quimioterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC, por sus siglas en inglés) localmente recurrente no resecable o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada.

Cáncer de Cérvix:

- En combinación con quimioterapia con o sin bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico en mujeres adultas cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 .

Carcinoma Endometrial:

- En combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.
 - Modificación de dosificación, así:

Modificación de dosificación

Dosis y Administración

Genera I

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA® con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Seleccionar a los pacientes para el tratamiento con KEYTRUDA® con base en el estatus del tumor de elevada inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o reparación deficiente de errores del emparejamiento (dMMR) [ver Estudios clínicos] en CRC no resecable o metastásico.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA® es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA® en adultos es:

200 mg cada 3 semanas ó

400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA® como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA® debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA®, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con carcinoma endometrial o RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA® hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA®. Suspender o discontinuar KEYTRUDA® para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

| Reacciones Adversas | Severidad | Modificación de la dosis |
|-----------------------------|--|--|
| Neumonitis inmunomediada | 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 Inmunomediada | 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 Inmunomediada | 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 inmunomediadas | 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 inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías 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 el LSN | Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* |
| | AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el 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 inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés) | 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 inmunomediadas | 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, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |
| | Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3) | Descontinuar permanentemente |
| Reacciones relacionadas con la infusión | Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) | Descontinuar permanentemente |

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA®, entonces KEYTRUDA® debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con cHL, con toxicidad hematológica Grado 4, debe suspenderse KEYTRUDA® hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA® como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA® como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA® en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o descontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA®.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de la duración a la exposición de lenvatinib en RCC., ver ~~Sección 9~~ Estudios clínicos, Carcinoma de Células Renales.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

| Indicación | Dosis Inicial | Primera Reducción de Dosis a | Segunda Reducción de Dosis a | Tercera Reducción de Dosis a |
|-----------------------|---------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Carcinoma Endometrial | 20 mg oral una vez al día | 14 mg una vez al día | 10 mg una vez al día | 8 mg una vez al día |
| RCC | 20 mg oral una vez al día | 14 mg una vez al día | 10 mg una vez al día | 8 mg una vez al día |

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA® alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA® es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA® y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA® se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA® también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA® hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de KEYTRUDA® en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA® no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, KEYTRUDA® debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Nuevas reacciones adversas así:

Experiencia en los Estudios Clínico

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó e 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

| Reacción Adversa | KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799 | | | | |
|---------------------------|---|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Todos los grados (%) | Grado 2 (%) | Grado 3 (%) | Grado 4 (%) | Grado 5 (%) |
| Hipotiroidismo* | 8.5 | 6.2 | 0.1 | 0 | 0 |
| Hipertiroidismo | 3.4 | 0.8 | 0.1 | 0 | 0 |
| Neumonitis† | 3.4 | 1.3 | 0.9 | 0.3 | 0.1 |
| Colitis | 1.7 | 0.4 | 1.1 | <0.1 | 0 |
| Insuficiencia Suprarrenal | 0.8 | 0.3 | 0.3 | <0.1 | 0 |
| Hepatitis | 0.7 | 0.1 | 0.4 | <0.1 | 0 |
| Hipofisitis | 0.6 | 0.2 | 0.3 | <0.1 | 0 |
| Nefritis‡ | 0.3 | 0.1 | 0.1 | <0.1 | 0 |
| Diabetes Mellitus Tipo 1 | 0.2 | <0.1 | 0.1 | 0.1 | 0 |

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En pacientes con cHL (n=389) la incidencia de hipotiroidismo fue de 17%, todos los casos fueron de Grado 1 o 2.

† En pacientes con cHL tratados con KEYTRUDA® como monoterapia, la incidencia de neumonitis (todos los Grados) varió de 5.2% a 10.8% para pacientes con cHL en KEYNOTE-087 (n=210) y en KEYNOTE-204 (n=148), respectivamente.

‡ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA® 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 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%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Página 327 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 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 4 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 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia entre brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555 | | Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256 | |
|--|---|-----------------|---|-----------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3* (%) |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 18 | 0 | 10 | 1 |
| Dolor de espalda | 12 | 1 | 7 | 1 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos | | | | |
| Tos | 17 | 0 | 7 | 0 |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Vitiligo | 11 | 0 | 2 | 0 |

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 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 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178 | | Quimioterapia n=171 | |
|--|--|-------------------|-------------------------|-------------------|
| | Todos los Grados (%) | Grado 3-4* (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3-4* (%) |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Dolor abdominal | 13 | 2 | 8 | 1 |
| Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo | | | | |
| Prurito | 25 | 0 | 8 | 0 |
| Erupción | 13 | 0 | 8 | 0 |
| Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo | | | | |
| Hiponatremia | 11 | 3 | 5 | 1 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 15 | 1 | 10 | 1 |

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA® a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA® y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

| Evento Adverso | KEYTRUDA® 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682 | | Docetaxel 75 mg/m 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 | | | | |
| Erupción | 14 | <1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 3 | <1 |

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA® con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Página 330 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNINMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| | KEYTRUDA® + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405 | | Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202 | |
|---|--|------------------|---|------------------|
| Eventos Adversos | Todos los Grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 41 | 6 | 38 | 2.5 |
| Astenia | 20 | 6 | 24 | 3.5 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 31 | 5 | 21 | 3.0 |
| Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático | | | | |
| Neutropenia | 27 | 16 | 24 | 12 |
| Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción | 20 | 1.7 | 11 | 1.5 |

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o CRC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer Esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor ($\geq 2\%$) de reacciones con severidad Grado 3-5 para el brazo de KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo de placebo y quimioterapia (cisplatino y 5-FU) fueron: vómito (7% vs 5%), estomatitis (6% vs 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%), y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% vs 4.9%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA® y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes con KEYTRUDA® con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Reciben Entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4] (KEYNOTE-581)

| Eventos Adversos | KEYTRUDA® + lenvatinib n=352 | | Sunitinib n=340 | |
|--|---------------------------------|---------------|----------------------|---------------|
| | Todos los Grados* (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados (%) | Grado 3-4 (%) |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 61 | 10 | 49 | 5 |
| Náusea | 36 | 2.6 | 33 | 0.6 |
| Vómito | 26 | 3.4 | 20 | 1.5 |
| Estreñimiento | 25 | 0.9 | 19 | 0 |
| Dolor abdominal | 21 | 2.0 | 8 | 0.9 |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipertensión | 55 | 28 | 41 | 19 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 47 | 1.4 | 26 | 0 |
| Trastornos del Metabolismo y Nutricionales | | | | |
| Disminución del apetito | 40 | 4.0 | 31 | 1.5 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales | | | | |
| Disfonia | 30 | 0 | 4.1 | 0 |
| Exámenes | | | | |
| Disminución de peso | 30 | 8 | 9 | 0.3 |
| Trastornos Renales y Urinarios | | | | |
| Proteinuria | 30 | 8 | 13 | 2.9 |
| Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Erupción | 27 | 3.7 | 14 | 0.6 |
| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
| Artralgia | 28 | 1.4 | 15 | 0.3 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 23 | 0.6 | 16 | 0.9 |

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorrubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE 775)

| Eventos Adversos* | KEYTRUDA® + lenvatinib n=406 | | Doxorrubicina o paclitaxel n=388 | |
|---|------------------------------------|------------------|--|----------------------|
| | Todos los Grados† (%) | Grado 3-4 (%) | Todos los Grados† (%) | Grado 3- 4 (%) |
| Trastornos Vasculares | | | | |
| Hipertensión | 64 | 37.9 | 5.2 | 2.3 |
| Trastornos Endocrinos | | | | |
| Hipotiroidismo | 57 | 1.2 | 0.8 | 0 |
| Trastornos Gastrointestinales | | | | |
| Diarrea | 54 | 8 | 20 | 2.1 |
| Náusea | 50 | 3.4 | 46 | 1.3 |
| Vómito | 37 | 2.7 | 21 | 2.3 |
| Dolor abdominal | 20 | 2.5 | 14 | 1.3 |
| Trastornos del Metabolismo y Nutrición | | | | |
| Disminución del apetito | 45 | 8 [‡] | 21 | 0.5 |
| Análisis | | | | |
| Disminución de peso | 34 | 10 | 6 | 0.3 |
| Incremento en ALT | 21 | 4.6 | 5 | 0.8 |
| Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración | | | | |
| Fatiga | 33 | 5 | 28 | 3.1 |
| Astenia | 24 | 6 | 24 | 3.9 |

| Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo | | | | |
|--|----|-----|-----|-----|
| Artralgia | 31 | 1.7 | 8 | 0 |
| Trastornos Renales y Urinarios | | | | |
| Proteinuria | 29 | 5 | 2.8 | 0.3 |
| Infecciones | | | | |
| Infección del tracto urinario | 26 | 3.9 | 10 | 1.0 |
| Trastornos del Sistema Nervioso | | | | |
| Cefalea | 25 | 0.5 | 9 | 0.3 |
| Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales | | | | |
| Disfonia | 23 | 0 | 0.5 | 0 |
| Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo | | | | |
| Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar | 21 | 2.7 | 0.8 | 0 |

- * La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA® fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.
- † Graduado por NCI CTCAE v4.03
- ‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Cáncer de Mama Triple Negativo

En pacientes con TNBC que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab- paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino), las reacciones adversas que ocurren en al menos el 20% de los pacientes y a una mayor incidencia (diferencia $\geq 5\%$) comparado con los pacientes con TNBC que reciben placebo en combinación con quimioterapia (paclitaxel, nab paclitaxel, o gemcitabina y carboplatino) fueron diarrea (28% vs. 23%), apetito disminuido (21% vs. 14%) y erupción (20% vs. 12%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (1.8% vs. 1.8%), apetito disminuido (0.8% vs. 0.4%) y erupción (0.8% vs. 0.0%).

Experiencia postcomercialización

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA® en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorrubicina o epirrubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

KEYNOTE 355: Estudio controlado de terapia combinada en pacientes con TNBC localmente recurrente no resecable o metastásico

En el adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC resecado tratados con KEYTRUDA® como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, cHL, carcinoma urotelial, cáncer esofágico, CRC o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

El inserto e IPP versión 022022 fecha de revisión 19-septiembre- 2022 allegado mediante radicado No. 20221230264, deben ajustarse al presente concepto.

Finalmente, la Sala recomienda llamar a revisión de oficio a los titulares de los registros sanitarios de medicamentos que contengan como único principio activo lenvatinib para que ajusten las indicaciones, en el sentido de incluir las siguientes:

- Pembrolizumab en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC). (Aprobada en Acta No. 07 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.3.)
- Pembrolizumab, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

3.4.2.2. STAMARIL®

Expediente : 47855
Radicado : 20221231003
Fecha : 4/11/2022
Interesado : Sanofi Pasteur S.A.

Composición:

Una dosis de 0,5 ml contiene Virus de la fiebre amarilla (producido en embriones de pollo libre de patógenos) cepa 17D (VIV, atenuado) no menos de 1000 UI
Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Profilaxis de la fiebre amarilla

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Reacción de hipersensibilidad a los huevos, proteínas de pollo, o cualquier componente de este medicamento.
- Reacciones graves de hipersensibilidad (p.ej., anafilaxis) después de una inyección anterior de cualquier vacuna contra la fiebre amarilla.
- Inmunodepresión, bien congénita, idiopática o a consecuencia de un tratamiento con corticoides por vía general (en dosis superiores a las usadas por vía local o en inhalación), o debida a radioterapia o a medicamentos citotóxicos.
- Historia de disfunción del timo (incluyendo timoma, timectomía).
- Infección sintomática por VIH.
- Infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada.
- Niños menores de 6 meses.
- Enfermedad febril aguda en curso.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de contraindicaciones

Página 338 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto 19/08/2022 allegado mediante radicado 20221231003
- Información para Prescribir 01/08/2022 allegado mediante radicado 20221231003

Nuevas indicaciones

STAMARIL está indicado para la inmunización activa contra la fiebre amarilla en personas: Que viajen, estén de paso o vivan en una zona donde existe un riesgo persistente o periódico de transmisión de la fiebre amarilla, que viajen a cualquier país que requiera un Certificado Internacional de Vacunación para entrar (el cual puede o no depender del itinerario previo), que manejan materiales potencialmente infecciosos (p. ej.: personal de laboratorio). Para la edad mínima de vacunación de niños en situaciones especiales y las recomendaciones para la vacunación de otras poblaciones específicas de pacientes.

Consultar las actualizaciones periódicas con respecto a las obligaciones y recomendaciones de vacunación contra la fiebre amarilla en la página web dedicada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o en los sitios web oficiales de las autoridades sanitarias locales.

Para cumplir con la normativa sobre vacunas y ser reconocidas oficialmente, las vacunas contra la fiebre amarilla deben ser administradas por un profesional de la salud calificado y capacitado en un centro de vacunación autorizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y se deben registrar en un Certificado Internacional de Vacunación. El período de validez de este Certificado se establece de acuerdo con las recomendaciones del Reglamento Sanitario Internacional (RSI), y comienza 10 días después de la vacunación primaria e inmediatamente después de la revacunación.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología

Vacunación primaria

La vacuna se debe administrar al menos 10 días antes de entrar a una zona endémica ya que es posible que la inmunidad protectora no se alcance al menos hasta que haya transcurrido este tiempo.

Adultos: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Personas mayores de 60 años:

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, debido a que se presenta un mayor riesgo de enfermedades graves y potencialmente mortales asociadas a la vacuna contra la fiebre amarilla a partir de los 60 años, sólo se debe administrar la vacuna cuando se considere que el riesgo de contraer la fiebre amarilla es significativo e inevitable, por ejemplo, en un viaje a una zona donde existe un riesgo persistente o periódico de transmisión de la fiebre amarilla.

Población pediátrica:

- Niños de 9 meses y mayores: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.
- Niños de 6 a 9 meses: la vacunación contra la fiebre amarilla no se recomienda en niños de entre 6 y 9 meses excepto en circunstancias concretas y de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles, en cuyo caso la dosis debe ser la misma que para los niños de 9 meses y mayores.
- Niños de menos de 6 meses: STAMARIL está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Revacunación

Se espera que la duración de la protección tras la administración de una sola dosis de 0,5 ml de STAMARIL sea de al menos 10 años y podría durar toda la vida.

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS y del Reglamento Sanitario Internacional, la validez de un certificado de vacunación contra la fiebre amarilla se extiende a toda la vida de la persona vacunada. Sin embargo, se podría necesitar la revacunación con una dosis de 0,5 ml en sujetos que hayan tenido una respuesta inmunitaria insuficiente tras la vacunación primaria si siguen expuestos un riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla. La revacunación también podría ser necesaria, según las recomendaciones oficiales de las autoridades sanitarias locales.

Forma de administración

Es preferible que la vacuna se administre por vía subcutánea.

La administración por vía intramuscular se puede usar si está de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables.

Para la administración por vía intramuscular, los lugares de inyección recomendados son la región anterolateral del muslo en niños de menos de 12 meses, la región anterolateral del muslo

Página 340 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(o el músculo deltoides si hay masa muscular adecuada) en niños de 12 a 35 meses o el músculo deltoides en niños de 36 meses en adelante y adultos.

No administrar por vía intravascular.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración.

Nuevas contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a los huevos o a las proteínas de pollo.
- Reacciones graves de hipersensibilidad (p.ej., anafilaxis) después de una inyección anterior de una vacuna contra la fiebre amarilla.
- Niños de menos de 6 meses.
- Inmunodepresión, bien congénita o adquirida. Esto incluye a las personas que reciben terapias inmunosupresoras, como un tratamiento con corticoides en dosis alta por vía sistémica (por ejemplo, una dosis diaria de 20 mg o de 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante 2 semanas o más, o una dosis diaria de 40 mg o más de prednisona durante más de una semana), cualquier otro medicamento, incluidos productos biológicos con propiedades inmunosupresoras conocidas, radioterapia, medicamentos citotóxicos o cualquier otra situación que pueda causar una inmunodepresión.
- Historia de disfunción del timo (incluyendo miastenia gravis, timoma)
- Timectomía (independientemente de la causa).
- Infección sintomática por VIH.
- Infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada.
- Enfermedad febril moderada o grave o enfermedad aguda.

Nuevas precauciones o advertencias

Trazabilidad:

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

Como sucede con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer siempre de un tratamiento médico adecuado y se debe efectuar siempre un seguimiento en caso de que suceda una reacción anafiláctica o cualquier otra reacción de hipersensibilidad después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo y para atender las reacciones sincopales.

No administrar por vía intravascular.

Debido a que la inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección, STAMARIL no se debe administrar por vía intramuscular a personas con algún trastorno de la coagulación, como hemofilia o trombocitopenia, o a personas bajo terapia anticoagulante. Se debe utilizar la vía de administración subcutánea en su lugar.

STAMARIL sólo se debe administrar a personas que están/estarán en riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla o que deben ser vacunadas para cumplir con la normativa sanitaria internacional. Antes de considerar la administración de una vacuna contra la fiebre amarilla, se debe tener especial cuidado en identificar a aquellas personas que pueden presentar un riesgo elevado de reacciones adversas después de la vacunación.

Enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND)

Muy raramente, se han informado casos de YEL-AND después de la vacunación, con secuelas o resultado mortal en algunos casos (ver sección 4.8). Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YEL-AND se han informado en los sujetos primovacunados dentro de los 30 días siguientes a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en sujetos de edad superior a 60 años y menos de 9 meses (incluidos los lactantes expuestos a la vacuna durante la lactancia), aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. La inmunodeficiencia congénita o adquirida también se reconoce como un factor de riesgo potencial (ver sección 4.3). Sin embargo, también se han registrado casos de YEL-AND en personas sin un factor de riesgo identificado. Se debe informar a las personas vacunadas sobre la necesidad de consultar a un médico si, después de la vacunación, notan algún síntoma que sugiera YEL-AND, como fiebre alta con cefaleas o confusión y cambio de personalidad, o si notan cansancio extremo, rigidez en la nuca, convulsiones, pérdida de movimiento o sensibilidad de una parte o todo el cuerpo. También es necesario recordar a las personas vacunadas que informen a su profesional de la salud que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla.

Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AVD)

Página 342 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Muy raramente, se han informado casos de YEL-AVD que se parecen a una infección fulminante por el virus de tipo salvaje. El índice de mortalidad es de alrededor del 60 %. Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YEL-AVD se han informado en los sujetos primovacunados dentro de los 10 días siguientes a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en aquellas personas de edad superior a 60 años, aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. Una timectomía o antecedentes de afecciones del timo también han sido reconocidos como un factor de riesgo potencial. Sin embargo, también se han registrado casos de YEL-AVD en personas sin un factor de riesgo identificado.

Se debe informar a las personas vacunadas sobre la necesidad de consultar a un médico si, después de la vacunación, notan algún síntoma que sugiera YEL-AVD, como fiebre, mialgias, cansancio, cefaleas o hipotensión, ya que estos síntomas podrían progresar a una disfunción hepática con ictericia, citólisis muscular, trombocitopenia e insuficiencias respiratoria y renal agudas. También es necesario recordar a las personas vacunadas que informen a su profesional de la salud que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla.

Sujetos inmunodeprimidos

STAMARIL no se debe administrar a personas inmunodeprimidas.

Si la inmunodepresión es temporal, se debe retrasar la vacunación hasta que la función inmune haya regresado a la normalidad. En pacientes que han recibido corticoides por vía sistémica durante 14 o más días, se recomienda retrasar la vacunación hasta al menos un mes después del fin del tratamiento.

Infección por VIH

STAMARIL no se debe administrar a personas con infección sintomática por VIH o con infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada. Sin embargo, los datos actuales no son suficientes para determinar los parámetros inmunológicos que podrían diferenciar a las personas que se pueden vacunar de forma segura y que podrían desarrollar una respuesta inmune protectora de aquellas en quienes la vacunación podría ser potencialmente peligrosa e ineficaz. Por lo tanto, si un sujeto con infección asintomática por VIH no puede evitar viajar a una zona endémica, se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales disponibles al considerar la relación entre los riesgos y los beneficios potenciales de la vacunación.

Niños nacidos de madres VIH positivas

Los niños de al menos 6 meses pueden ser vacunados si se confirma que no están infectados por VIH.

Los niños de al menos 6 meses infectados por VIH que necesitarían protección contra la fiebre amarilla deben ser enviados a un equipo de pediatría especializado para obtener recomendación sobre si se deben o no vacunar.

Edad

Población pediátrica: niños de menos de 9 meses

Los niños de entre 6 y 9 meses sólo pueden ser vacunados en circunstancias especiales (p.ej. durante grandes epidemias) y con base en las recomendaciones oficiales en vigor. STAMARIL está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Población mayor: personas de 60 años y mayores

Las personas de 60 años y mayores pueden tener un riesgo incrementado de reacciones adversas graves y potencialmente mortales (entre ellas las reacciones sistémicas y neurológicas que duran más de 48 horas, YEL- AVD y YEL-AND) cuando se comparan con otros grupos de edad. Por lo tanto, la vacuna sólo se debe administrar a aquellas personas que visiten zonas donde existe un riesgo de transmisión de fiebre amarilla en el momento del viaje. Los países designados por la OMS donde la vacunación generalmente no se recomienda o no se aconseja, deben considerarse como países que no representan un riesgo significativo inevitable (consultar la lista actualizada de la OMS de los países con riesgo de transmisión de fiebre amarilla) .

Mujeres embarazadas o en período de lactancia

STAMARIL no debe ser administrado a mujeres embarazadas o en período de lactancia a menos que sea realmente necesario y después de una consideración de la relación entre los riesgos y los beneficios.

Transmisión

Existen muy pocos casos informados que sugieran que se pueda producir una transmisión del virus vacunal de la fiebre amarilla al bebé durante la lactancia por medio de una madre vacunada después el parto. En caso de transmisión, los lactantes pueden desarrollar YEL-AND de la que se recuperan.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con STAMARIL puede no proteger al 100 % de los sujetos vacunados.

Látex

Los tip-caps (protectores) de las jeringas precargadas contienen una sustancia natural derivada del látex que podría provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Excipientes con efecto conocido

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

STAMARIL contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, esto es, esencialmente “exento de potasio”.

STAMARIL contiene aproximadamente 8 mg de sorbitol (E420) por dosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios de desarrollo o reproducción animal con STAMARIL y se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos no indican efectos adversos de STAMARIL en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. No obstante, como STAMARIL es una vacuna viva atenuada, no se debe administrar durante el embarazo excepto cuando sea absolutamente necesario y sólo después de un examen cuidadoso de la relación entre los riesgos y los beneficios potenciales. Se debe evitar el embarazo durante el mes posterior a la vacunación.

Lactancia

Debido al riesgo probable de transmisión de la cepa viral de la vacuna al bebé durante la lactancia, STAMARIL no se debe administrar a las madres que dan de lactar salvo en caso de necesidad claramente identificada como durante una epidemia, y solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos aquellos para el lactante. En el caso de que la vacunación sea necesaria, se recomienda interrumpir la lactancia durante, al menos, 2 semanas después de la vacunación.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad animal con STAMARIL y no se cuenta con datos sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han informado casos de reacciones adversas graves como la hipersensibilidad intensa o reacciones anafilácticas y enfermedad neurotrópica o viscerotrópica (YEL-AND; YEL-AVD) después de la comercialización.

En todos los estudios clínicos, 4.896 sujetos (de todas las edades) recibieron STAMARIL.

En el estudio más representativo de la población general, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 12 % y el 18 % de los sujetos) fueron cefalea, astenia, dolor en el lugar de la inyección y mialgia.

En el estudio más representativo de la población de niños pequeños, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 32 % y el 35 % de los niños pequeños) fueron irritabilidad, llanto y pérdida del apetito. Las reacciones adversas ocurrieron generalmente en los primeros tres días después de la vacunación, con excepción de la fiebre, que ocurrió entre el día 4 y el día 14.

Estas reacciones generalmente no duraron más de 3 días.

Las reacciones locales y sistémicas fueron generalmente de intensidad leve; sin embargo, se informó al menos una reacción intensa en el lugar de la inyección en el 0,8 % de los sujetos de la población general y en el 0,3 % de los niños pequeños, y al menos una reacción sistémica intensa en el 1,4 % de los sujetos de la población general y en el 4,9 % de los niños pequeños.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla resume la frecuencia de las reacciones adversas que se registraron tras la vacunación con STAMARIL durante los estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo.

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia, usando la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Página 346 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 siguiendo un orden de gravedad decreciente

| Clasificación de órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Raras | Rinitis |
| | Muy raras | YEL-AVD‡ |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | No conocida | Linfadenopatía |
| Trastornos del sistema inmunitario | No conocida | Reacción anafilactoide incluido el angioedema |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Pérdida del apetito* |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Somnolencia*, cefalea |
| | Poco frecuentes | Mareo |
| | Muy raras | YEL-AND‡, convulsiones, meningitis asépticas |
| | No conocida | Parestesia |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Vómito‡ |
| | Frecuentes | Náusea |
| | Poco frecuentes | Dolor abdominal |
| | Raras | Diarrea |

| | | |
|---|-----------------|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción |
| | Poco frecuentes | Prurito |
| | No conocida | Urticaria |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Mialgia |
| | Frecuentes | Artralgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy frecuentes | Irritabilidad*, llanto*, fiebre†, astenia, dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección |
| | Frecuentes | Eritema/enrojecimiento en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, edema/hinchazón en el lugar de la inyección |
| | Poco frecuentes | Pápulas en el lugar de la inyección |
| | No conocida | Enfermedad parecida a la gripe |

*Específico para la población pediátrica (ver la subsección d. **Población pediátrica**)

‡ Para los signos clínicos ver la subsección c. **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

† Muy frecuente en niños pequeños (ver la subsección d. **Población pediátrica**), Frecuentes en la población general

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad neurotrópica (conocida como YEL-AND), algunos de los cuales han resultado mortales, en los 30 días siguientes a la vacunación con STAMARIL y otras vacunas contra la fiebre amarilla. Una YEL-AND puede manifestarse con una encefalitis (con o sin desmielinización) o con una enfermedad neurológica con afectación del sistema nervioso periférico (por ejemplo, el síndrome de Guillain-Barré). La encefalitis comienza, generalmente con una fiebre alta con cefalea que puede evolucionar hacia una encefalitis (por ejemplo confusión, letargo, cambio de personalidad durante más de 24 horas), déficits neurológicos focales, una disfunción cerebelosa o convulsiones. Una YEL-AND con afectación del sistema nervioso periférico se manifiesta, generalmente, con una debilidad bilateral en los miembros o una paresia periférica de los pares craneales con una disminución o una desaparición de los reflejos tendinosos. Se han notificado enfermedades neurológicas que no cumplen los criterios de una YEL-AND. Las manifestaciones pueden incluir casos de meningitis asépticas o convulsiones no asociadas a signos neurológicos focales. Estos casos son, generalmente, de carácter leve o moderado y desaparecen espontáneamente.

Se han notificado casos de enfermedad viscerotrópica (conocida como YEL-AVD y anteriormente descrita como “disfunción multiorgánica febril”), algunos de los cuales han resultado mortales, después de la vacunación con STAMARIL y con otras vacunas contra la fiebre amarilla. En la mayoría de los casos notificados, la aparición de signos y síntomas se produjo dentro de los 10 días siguientes a la vacunación. Los signos y síntomas iniciales son inespecíficos y pueden incluir fiebre, mialgia, fatiga, cefalea e hipotensión, que podría evolucionar rápidamente hasta una disfunción hepática con ictericia, citólisis muscular, trombocitopenia o insuficiencia respiratoria y renal aguda.

Población pediátrica

La seguridad de STAMARIL en la población pediátrica se ha estudiado en ensayos clínicos en 393 niños de 12 a 13 meses que recibieron STAMARIL y un placebo de manera concomitante.

El perfil de seguridad se evaluó durante las primeras 4 semanas siguientes a la vacunación.

Las siguientes reacciones adversas, específicas para la población pediátrica, e informadas con más frecuencia como “muy frecuentes” fueron: irritabilidad (34,7 %), pérdida del apetito (33,7 %), llanto (32,1 %) y somnolencia (22 %).

Las otras reacciones adversas informadas en niños pequeños también se informaron en estudios en la población general:

- El dolor en el lugar de la inyección (17,6 %), la fiebre (16,5 %) y los vómitos (17,1 %) se informaron como “muy frecuentes” en los niños pequeños. La fiebre y los vómitos se informaron con más frecuencia que en la población general (ver la tabla en la subsección b. Lista tabulada de reacciones adversas).
- El eritema en el lugar de la inyección (9,8 %) y la hinchazón en el lugar de la inyección (4,4 %) se informaron como “frecuentes” en los niños pequeños, al igual que en la población general, sin embargo, se informaron con una frecuencia significativamente más alta que en la población general.

Otras poblaciones especiales

La inmunodeficiencia congénita o adquirida ha sido reconocida como un posible factor de riesgo para las reacciones adversas graves, incluida la YEL-AND.

Una edad superior a 60 años (ver sección 4.4) se ha reconocido como un posible factor de riesgo para YEL- AVD y YEL-AND.

Una edad inferior a 9 meses (incluidos los lactantes expuestos a la vacuna durante la lactancia)
Se ha reconocido como un factor de riesgo potencial para YEL-AND.
Un historial médico de trastornos del timo se ha reconocido como un factor de riesgo potencial para YEL-AVD.

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 a través del sistema nacional de notificación.

En Colombia al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Aventis de Colombia S.A. (ncia.colombia@sanofi.com).

Nuevas interacciones

STAMARIL no se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento en la misma jeringa. Si es necesario administrar una (o varias) vacuna(s) inyectable(s) al mismo tiempo que STAMARIL, se debe administrar cada una en un lugar de inyección separado (y preferiblemente en una extremidad distinta).

Esta vacuna se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión si no hay discrepancia con las recomendaciones oficiales.

Se puede administrar al mismo tiempo que las vacunas contra la fiebre tifoidea de polisacárido capsular Vi y/o las vacunas inactivadas contra la hepatitis A.

No se debe administrar a personas que están recibiendo una terapia inmunosupresora como un tratamiento con corticoides en alta dosis por vía sistémica, (por ejemplo, una dosis diaria de 20 mg o de 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante 2 semanas o más, o una dosis diaria de 40 mg o más de prednisona durante más de una semana), cualquier otro medicamento, incluidos productos biológicos con propiedades inmunosupresoras conocidas, radioterapia, medicamentos citotóxicos o cualquier otra situación que pueda causar una inmunodepresión. En caso de dudas sobre el nivel de inmunosupresión, la vacunación debe suspenderse y se debe consultar a un especialista.

Puede inducir resultados falsos positivos en pruebas de laboratorio y/o diagnóstico para otras enfermedades relacionadas con flavivirus como el dengue o la encefalitis japonesa.

Página 350 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, 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:

Nuevas indicaciones así:

STAMARIL está indicado para la inmunización activa contra la fiebre amarilla a partir de los 9 meses de edad en personas:

Que viajen, estén de paso o vivan en una zona donde existe un riesgo persistente o periódico de transmisión de la fiebre amarilla, que viajen a cualquier país que requiera un Certificado Internacional de Vacunación para entrar (el cual puede o no depender del itinerario previo), que manejan materiales potencialmente infecciosos (p. ej.: personal de laboratorio).

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Para cumplir con la normativa sobre vacunas y ser reconocidas oficialmente, las vacunas contra la fiebre amarilla deben ser administradas por un profesional de la salud calificado y capacitado en un centro de vacunación autorizado por la Autoridad Sanitaria competente y se deben registrar en un Certificado Internacional de Vacunación. El período de validez de este Certificado se establece de acuerdo con las recomendaciones del Reglamento Sanitario Internacional (RSI), y comienza 10 días después de la vacunación primaria e inmediatamente después de la revacunación.

Vacunación primaria

La vacuna se debe administrar al menos 10 días antes de entrar a una zona endémica ya que es posible que la inmunidad protectora no se alcance al menos hasta que haya transcurrido este tiempo.

Adultos: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.

Personas mayores de 60 años:

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, debido a que se presenta un mayor riesgo de enfermedades graves y potencialmente mortales asociadas a la vacuna contra la

Página 351 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

fiebre amarilla a partir de los 60 años, sólo se debe administrar la vacuna cuando se considere que el riesgo de contraer la fiebre amarilla es significativo e inevitable, por ejemplo, en un viaje a una zona donde existe un riesgo persistente o periódico de transmisión de la fiebre amarilla.

Población pediátrica:

- Niños de 9 meses y mayores: una sola dosis de 0,5 ml de vacuna reconstituida.
- Niños de 6 a 9 meses: la vacunación contra la fiebre amarilla no se recomienda en niños de entre 6 y 9 meses excepto en circunstancias concretas y de acuerdo con las recomendaciones oficiales disponibles, en cuyo caso la dosis debe ser la misma que para los niños de 9 meses y mayores.
- Niños de menos de 6 meses: STAMARIL está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Revacunación

Se espera que la duración de la protección tras la administración de una sola dosis de 0,5 ml de STAMARIL sea de al menos 10 años y podría durar toda la vida.

De acuerdo con las recomendaciones de la OMS y del Reglamento Sanitario Internacional, la validez de un certificado de vacunación contra la fiebre amarilla se extiende a toda la vida de la persona vacunada. Sin embargo, se podría necesitar la revacunación con una dosis de 0,5 ml en sujetos que hayan tenido una respuesta inmunitaria insuficiente tras la vacunación primaria si siguen expuestos un riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla. La revacunación también podría ser necesaria, según las recomendaciones oficiales de las autoridades sanitarias locales.

Forma de administración

Es preferible que la vacuna se administre por vía subcutánea.

La administración por vía intramuscular se puede usar si está de acuerdo con las recomendaciones oficiales aplicables.

Para la administración por vía intramuscular, los lugares de inyección recomendados son la región anterolateral del muslo en niños de menos de 12 meses, la región anterolateral del muslo (o el músculo deltoides si hay masa muscular adecuada) en niños de 12 a 35 meses o el músculo deltoides en niños de 36 meses en adelante y adultos.

No administrar por vía intravascular.

**Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento
Para las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración.**

Para la edad mínima de vacunación de niños en situaciones especiales y las recomendaciones para la vacunación de otras poblaciones específicas ver apartado de contraindicaciones y advertencias.

Consultar las actualizaciones periódicas con respecto a las obligaciones y recomendaciones de vacunación contra la fiebre amarilla en la página web dedicada de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o en los sitios web oficiales de las autoridades sanitarias locales.

Nuevas contraindicaciones

- **Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes o a los huevos o a las proteínas de pollo.**
- **Reacciones graves de hipersensibilidad (p.ej., anafilaxis) después de una inyección anterior de una vacuna contra la fiebre amarilla.**
- **Niños de menos de 6 meses.**
- **Inmunodepresión, bien congénita o adquirida. Esto incluye a las personas que reciben terapias inmunosupresoras, como un tratamiento con corticoides en dosis alta por vía sistémica (por ejemplo, una dosis diaria de 20 mg o de 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante 2 semanas o más, o una dosis diaria de 40 mg o más de prednisona durante más de una semana), cualquier otro medicamento, incluidos productos biológicos con propiedades inmunosupresoras conocidas, radioterapia, medicamentos citotóxicos o cualquier otra situación que pueda causar una inmunodepresión.**
- **Historia de disfunción del timo (incluyendo miastenia gravis, timoma)**
- **Timectomía (independientemente de la causa).**
- **Infección sintomática por VIH.**
- **Infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada.**
- **Enfermedad febril moderada o grave o enfermedad aguda.**

Página 353 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nuevas precauciones o advertencias

Trazabilidad:

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

Como sucede con cualquier vacuna inyectable, se debe disponer siempre de un tratamiento médico adecuado y se debe efectuar siempre un seguimiento en caso de que suceda una reacción anafiláctica o cualquier otra reacción de hipersensibilidad después de la administración de la vacuna.

Se puede presentar síncope (desmayo) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante contar con medidas de prevención para evitar lesiones en caso de desmayo y para atender las reacciones sincopales.

No administrar por vía intravascular.

Debido a que la inyección intramuscular puede causar un hematoma en el lugar de la inyección, STAMARIL no se debe administrar por vía intramuscular a personas con algún trastorno de la coagulación, como hemofilia o trombocitopenia, o a personas bajo terapia anticoagulante. Se debe utilizar la vía de administración subcutánea en su lugar.

STAMARIL sólo se debe administrar a personas que están/estarán en riesgo de infección por el virus de la fiebre amarilla o que deben ser vacunadas para cumplir con la normativa sanitaria internacional. Antes de considerar la administración de una vacuna contra la fiebre amarilla, se debe tener especial cuidado en identificar a aquellas personas que pueden presentar un riesgo elevado de reacciones adversas después de la vacunación.

Enfermedad neurotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AND)

Muy raramente, se han informado casos de YEL-AND después de la vacunación, con secuelas o resultado mortal en algunos casos (ver sección 4.8). Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YEL-AND se han informado en los sujetos primovacunados dentro de los 30 días siguientes a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en sujetos de edad superior a 60 años y menos de 9 meses (incluidos los lactantes expuestos a la vacuna durante la lactancia), aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. La inmunodeficiencia congénita o adquirida también se reconoce como un factor de riesgo

potencial (ver sección 4.3). Sin embargo, también se han registrado casos de YEL-AND en personas sin un factor de riesgo identificado. Se debe informar a las personas vacunadas sobre la necesidad de consultar a un médico si, después de la vacunación, notan algún síntoma que sugiera YEL-AND, como fiebre alta con cefaleas o confusión y cambio de personalidad, o si notan cansancio extremo, rigidez en la nuca, convulsiones, pérdida de movimiento o sensibilidad de una parte o todo el cuerpo. También es necesario recordar a las personas vacunadas que informen a su profesional de la salud que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla.

Enfermedad viscerotrópica asociada a la vacunación contra la fiebre amarilla (YEL-AVD)

Muy raramente, se han informado casos de YEL-AVD que se parecen a una infección fulminante por el virus de tipo salvaje. El índice de mortalidad es de alrededor del 60 %. Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YEL-AVD se han informado en los sujetos primovacunados dentro de los 10 días siguientes a la vacunación. El riesgo parece ser mayor en aquellas personas de edad superior a 60 años, aunque también se han informado casos en otros grupos de edad. Una timentomía o antecedentes de afecciones del timo también han sido reconocidos como un factor de riesgo potencial. Sin embargo, también se han registrado casos de YEL-AVD en personas sin un factor de riesgo identificado.

Se debe informar a las personas vacunadas sobre la necesidad de consultar a un médico si, después de la vacunación, notan algún síntoma que sugiera YEL-AVD, como fiebre, mialgias, cansancio, cefaleas o hipotensión, ya que estos síntomas podrían progresar a una disfunción hepática con ictericia, citólisis muscular, trombocitopenia e insuficiencias respiratoria y renal agudas. También es necesario recordar a las personas vacunadas que informen a su profesional de la salud que recibieron la vacuna contra la fiebre amarilla.

Sujetos inmunodeprimidos

STAMARIL no se debe administrar a personas inmunodeprimidas.

Si la inmunodepresión es temporal, se debe retrasar la vacunación hasta que la función inmune haya regresado a la normalidad. En pacientes que han recibido corticoides por vía sistémica durante 14 o más días, se recomienda retrasar la vacunación hasta al menos un mes después del fin del tratamiento.

Infección por VIH

STAMARIL no se debe administrar a personas con infección sintomática por VIH o con infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida

probada. Sin embargo, los datos actuales no son suficientes para determinar los parámetros inmunológicos que podrían diferenciar a las personas que se pueden vacunar de forma segura y que podrían desarrollar una respuesta inmune protectora de aquellas en quienes la vacunación podría ser potencialmente peligrosa e ineficaz. Por lo tanto, si un sujeto con infección asintomática por VIH no puede evitar viajar a una zona endémica, se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales disponibles al considerar la relación entre los riesgos y los beneficios potenciales de la vacunación.

Niños nacidos de madres VIH positivas

Los niños de al menos 6 meses pueden ser vacunados si se confirma que no están infectados por VIH.

Los niños de al menos 6 meses infectados por VIH que necesitarían protección contra la fiebre amarilla deben ser enviados a un equipo de pediatría especializado para obtener recomendación sobre si se deben o no vacunar.

Edad

Población pediátrica: niños de menos de 9 meses

Los niños de entre 6 y 9 meses sólo pueden ser vacunados en circunstancias especiales (p.ej. durante grandes epidemias) y con base en las recomendaciones oficiales en vigor. STAMARIL está contraindicado en niños de menos de 6 meses.

Población mayor: personas de 60 años y mayores

Las personas de 60 años y mayores pueden tener un riesgo incrementado de reacciones adversas graves y potencialmente mortales (entre ellas las reacciones sistémicas y neurológicas que duran más de 48 horas, YEL- AVD y YEL-AND) cuando se comparan con otros grupos de edad. Por lo tanto, la vacuna sólo se debe administrar a aquellas personas que visiten zonas donde existe un riesgo de transmisión de fiebre amarilla en el momento del viaje. Los países designados por la OMS donde la vacunación generalmente no se recomienda o no se aconseja, deben considerarse como países que no representan un riesgo significativo inevitable (consultar la lista actualizada de la OMS de los países con riesgo de transmisión de fiebre amarilla) .

Mujeres embarazadas o en período de lactancia

STAMARIL no debe ser administrado a mujeres embarazadas o en período de lactancia a menos que sea realmente necesario y después de una consideración de la relación entre los riesgos y los beneficios.

Transmisión

Existen muy pocos casos informados que sugieran que se pueda producir una transmisión del virus vacunal de la fiebre amarilla al bebé durante la lactancia por medio de una madre vacunada después el parto. En caso de transmisión, los lactantes pueden desarrollar YEL-AND de la que se recuperan.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con STAMARIL puede no proteger al 100 % de los sujetos vacunados.

Látex

Los tip-caps (protectores) de las jeringas precargadas contienen una sustancia natural derivada del látex que podría provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Excipientes con efecto conocido

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

STAMARIL contiene menos de 1 mmol (39 mg) de potasio por dosis, esto es, esencialmente “exento de potasio”.

STAMARIL contiene aproximadamente 8 mg de sorbitol (E420) por dosis.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios de desarrollo o reproducción animal con STAMARIL y se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Los datos obtenidos de un número limitado de embarazos no indican efectos adversos de STAMARIL en el embarazo o en la salud del feto/recién nacido. No obstante, como STAMARIL es una vacuna viva atenuada, no se debe administrar durante el embarazo excepto cuando sea absolutamente necesario y sólo después de un examen cuidadoso de la relación entre los riesgos y los beneficios potenciales. Se debe evitar el embarazo durante el mes posterior a la vacunación.

Lactancia

Debido al riesgo probable de transmisión de la cepa viral de la vacuna al bebé durante la lactancia, STAMARIL no se debe administrar a las madres que dan de lactar salvo en caso de necesidad claramente identificada como durante una epidemia, y solo si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluidos aquellos para el lactante. En el caso de que la vacunación sea necesaria, se recomienda interrumpir la lactancia durante, al menos, 2 semanas después de la vacunación.

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad animal con STAMARIL y no se cuenta con datos sobre la fertilidad humana.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se han informado casos de reacciones adversas graves como la hipersensibilidad intensa o reacciones anafilácticas y enfermedad neurotrópica o viscerotrópica (YEL-AND; YEL-AVD) después de la comercialización.

En todos los estudios clínicos, 4.896 sujetos (de todas las edades) recibieron STAMARIL.

En el estudio más representativo de la población general, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 12 % y el 18 % de los sujetos) fueron cefalea, astenia, dolor en el lugar de la inyección y mialgia.

En el estudio más representativo de la población de niños pequeños, las reacciones que se informaron con más frecuencia (entre el 32 % y el 35 % de los niños pequeños) fueron irritabilidad, llanto y pérdida del apetito. Las reacciones adversas ocurrieron generalmente en los primeros tres días después de la vacunación, con excepción de la fiebre, que ocurrió entre el día 4 y el día 14.

Estas reacciones generalmente no duraron más de 3 días.

Las reacciones locales y sistémicas fueron generalmente de intensidad leve; sin embargo, se informó al menos una reacción intensa en el lugar de la inyección en el 0,8 % de los sujetos de la población general y en el 0,3 % de los niños pequeños, y al menos una reacción sistémica intensa en el 1,4 % de los sujetos de la población general y en el 4,9 % de los niños pequeños.

Lista tabulada de reacciones adversas

La siguiente tabla resume la frecuencia de las reacciones adversas que se registraron tras la vacunación con STAMARIL durante los estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo.

Las reacciones adversas se clasifican en función de su frecuencia, usando la convención siguiente:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$)

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

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Muy raras ($< 1/10.000$)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan siguiendo un orden de gravedad decreciente

| Clasificación de órganos y sistemas | Frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-----------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Raras | Rinitis |
| | Muy raras | YEL-AVD‡ |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | No conocida | Linfadenopatía |
| Trastornos del sistema inmunitario | No conocida | Reacción anafilactoide incluido el angioedema |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Pérdida del apetito* |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Somnolencia*, cefalea |
| | Poco frecuentes | Mareo |
| | Muy raras | YEL-AND‡ , convulsiones, meningitis asépticas |
| | No conocida | Parestesia |
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Vómito‡ |
| | Frecuentes | Náusea |
| | Poco frecuentes | Dolor abdominal |
| | Raras | Diarrea |

| | | |
|--|-----------------|---|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción |
| | Poco frecuentes | Prurito |
| | No conocida | Urticaria |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Mialgia |
| | Frecuentes | Artralgia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración | Muy frecuentes | Irritabilidad*, llanto*, fiebre†, astenia, dolor/sensibilidad en el lugar de la inyección |
| | Frecuentes | Eritema/enrojecimiento en el lugar de la inyección, hematoma en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, edema/hinchazón en el lugar de la inyección |
| | Poco frecuentes | Pápulas en el lugar de la inyección |
| | No conocida | Enfermedad parecida a la gripe |

*Específico para la población pediátrica (ver la subsección d. Población pediátrica)

‡ Para los signos clínicos ver la subsección c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

† Muy frecuente en niños pequeños (ver la subsección d. Población pediátrica), Frecuentes en la población general

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos de enfermedad neurotrópica (conocida como YEL-AND), algunos de los cuales han resultado mortales, en los 30 días siguientes a la vacunación con STAMARIL y otras vacunas contra la fiebre amarilla. Una YEL-AND puede manifestarse con una encefalitis (con o sin desmielinización) o con una enfermedad neurológica con afectación del sistema nervioso periférico (por ejemplo, el síndrome de Guillain- Barré). La encefalitis comienza, generalmente con una fiebre alta con cefalea que puede evolucionar hacia una encefalitis (por ejemplo confusión, letargo, cambio de personalidad durante más de 24 horas), déficits neurológicos focales, una disfunción cerebelosa o convulsiones. Una YEL-AND con afectación del sistema nervioso periférico se manifiesta, generalmente, con una debilidad bilateral en los miembros o una paresia periférica de los pares craneales con una disminución o una desaparición de los reflejos tendinosos. Se han notificado enfermedades neurológicas que no cumplen los criterios de una YEL-AND. Las manifestaciones pueden incluir casos de meningitis asépticas o convulsiones no asociadas a signos neurológicos focales. Estos casos son, generalmente, de carácter leve o moderado y desaparecen espontáneamente.

Página 361 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han notificado casos de enfermedad viscerotrópica (conocida como YEL-AVD y anteriormente descrita como “disfunción multiorgánica febril”), algunos de los cuales han resultado mortales, después de la vacunación con STAMARIL y con otras vacunas contra la fiebre amarilla. En la mayoría de los casos notificados, la aparición de signos y síntomas se produjo dentro de los 10 días siguientes a la vacunación. Los signos y síntomas iniciales son inespecíficos y pueden incluir fiebre, mialgia, fatiga, cefalea e hipotensión, que podría evolucionar rápidamente hasta una disfunción hepática con ictericia, citólisis muscular, trombocitopenia o insuficiencia respiratoria y renal aguda.

Población pediátrica

La seguridad de STAMARIL en la población pediátrica se ha estudiado en ensayos clínicos en 393 niños de 12 a 13 meses que recibieron STAMARIL y un placebo de manera concomitante.

El perfil de seguridad se evaluó durante las primeras 4 semanas siguientes a la vacunación.

Las siguientes reacciones adversas, específicas para la población pediátrica, e informadas con más frecuencia como “muy frecuentes” fueron: irritabilidad (34,7 %), pérdida del apetito (33,7 %), llanto (32,1 %) y somnolencia (22 %).

Las otras reacciones adversas informadas en niños pequeños también se informaron en estudios en la población general:

- El dolor en el lugar de la inyección (17,6 %), la fiebre (16,5 %) y los vómitos (17,1 %) se informaron como “muy frecuentes” en los niños pequeños. La fiebre y los vómitos se informaron con más frecuencia que en la población general (ver la tabla en la subsección b. Lista tabulada de reacciones adversas).
- El eritema en el lugar de la inyección (9,8 %) y la hinchazón en el lugar de la inyección (4,4 %) se informaron como “frecuentes” en los niños pequeños, al igual que en la población general, sin embargo, se informaron con una frecuencia significativamente más alta que en la población general.

Otras poblaciones especiales

La inmunodeficiencia congénita o adquirida ha sido reconocida como un posible factor de riesgo para las reacciones adversas graves, incluida la YEL-AND.

Una edad superior a 60 años (ver sección 4.4) se ha reconocido como un posible factor de riesgo para YEL- AVD y YEL-AND.

Una edad inferior a 9 meses (incluidos los lactantes expuestos a la vacuna durante la lactancia) Se ha reconocido como un factor de riesgo potencial para YEL-AND.

Un historial médico de trastornos del timo se ha reconocido como un factor de riesgo potencial para YEL-AVD.

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 a través del sistema nacional de notificación.

En Colombia al Programa de Farmacovigilancia de Sanofi Aventis de Colombia S.A. (ncia.colombia@sanofi.com).

Nuevas interacciones

STAMARIL no se debe mezclar con ninguna otra vacuna o medicamento en la misma jeringa.

Si es necesario administrar una (o varias) vacuna(s) inyectable(s) al mismo tiempo que STAMARIL, se debe administrar cada una en un lugar de inyección separado (y preferiblemente en una extremidad distinta).

Esta vacuna se puede administrar al mismo tiempo que la vacuna contra el sarampión si no hay discrepancia con las recomendaciones oficiales.

Se puede administrar al mismo tiempo que las vacunas contra la fiebre tifoidea de polisacárido capsular Vi y/o las vacunas inactivadas contra la hepatitis A.

No se debe administrar a personas que están recibiendo una terapia inmunosupresora como un tratamiento con corticoides en alta dosis por vía sistémica, (por ejemplo, una dosis diaria de 20 mg o de 2 mg/kg de peso corporal de prednisona o equivalente durante 2 semanas o más, o una dosis diaria de 40 mg o más de prednisona durante más de una semana), cualquier otro medicamento, incluidos productos biológicos con propiedades inmunosupresoras conocidas, radioterapia, medicamentos citotóxicos o cualquier otra

situación que pueda causar una inmunodepresión. En caso de dudas sobre el nivel de inmunosupresión, la vacunación debe suspenderse y se debe consultar a un especialista.

Puede inducir resultados falsos positivos en pruebas de laboratorio y/o diagnóstico para otras enfermedades relacionadas con flavivirus como el dengue o la encefalitis japonesa.

El inserto y la IPP se deben ajustar al presente concepto.

3.4.2.3. IMFINZI® 50 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20221235948
Fecha : 16/11/2022
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada 50 Ml contiene 50 mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 $\geq 1\%$ en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias (Del Registro):

Reacciones inmunomediadas: monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, colitis o diarrea, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis, erupciones o dermatitis, reacciones relacionadas con la infusión y otras reacciones adversas inmunomediadas (miocarditis, miositis, polimiositis). Los pacientes que presenten estas reacciones así como otras tales como hepatitis, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo (incluyendo tiroiditis)), hipopituitarismo y nefritis inmunomediada deben tratarse conforme a la posología recomendada. Descontinúe imfinzi permanentemente en caso de neumonitis, elevación de transaminasas o bilirrubina total, colitis, nefritis, erupción cutánea o reacciones relacionadas con la infusión que sean severas o amenacen la vida. Antes y durante el tratamiento con imfinzi, controle a los pacientes en busca de pruebas hepáticas, de función tiroidea y renal anormales, embarazo y lactancia: imfinzi puede causar daño fetal y reacciones adversas en lactantes. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Las mujeres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de la última dosis.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc. ID-003822104 V11.0 de septiembre de 2022 allegado mediante radicado 20221235948
- Información para Prescribir Clave: 3-2022, Doc. ID-004465526 V6.0 de septiembre de 2022 allegado mediante radicado 20221235948

Nuevas indicaciones

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-

Página 365 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

IMFINZI® en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Cáncer de vías biliares (CVB)

IMFINZI en combinación con quimioterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de vías biliares (CVB) localmente avanzado o metastásico.

Nueva dosificación/grupo etario

Posología y modo de administración

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

| Indicación | Dosis recomendada de IMFINZI | Duración del tratamiento |
|---------------------------|--|--|
| CPCNP localmente avanzado | 10 mg/kg cada 2 semanas | Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| CPCP-EE | 1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia | Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| CVB | 1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} , cada 3 semanas (21 días), seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia | Hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable |

- Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, de IMFINZI de 20 mg/kg. En combinación con dosis de quimioterapia cada 3 semanas (21 días), seguida por monoterapia con IMFINZI a 20 mg/kg cada 4 semanas hasta que el peso aumente a más de 30 kg.
- Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.
- Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción del agente quimioterapéutico apropiado para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Tabla 2. Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI® y recomendaciones de manejo

| Reacciones adversas | Gravedad ^a | IMFINZI® Modificación del tratamiento | Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario |
|---|--|---|--|
| Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial | Grado 2 | Suspender la dosis ^c | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido una reducción progresiva |
| | Grado 3 o 4 | Interrumpir de forma permanente | |
| Hepatitis inmunomediada | ALT o AST >3 ≤ 5 x ULN o bilirrubina total > 1.5 ≤ 3 x ULN | Suspender la dosis ^c | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción progresiva |
| | ALT o AST > 5 - ≤ 10 x ULN | | |
| | AST o ALT Concurrente > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN ^d | Interrumpir de forma permanente | |
| | ALT o AST > 10 x ULN O bilirrubina total > 3 x ULN | | |

| | | | |
|---|--|---|--|
| Hepatitis inmunomediada en HCC (o afectación tumoral secundaria con valores basales anormales) ^e | ALT o AST > 2.5-≤ 5 x BLV y ≤ 20 x ULN | Suspender la dosis ^c | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de una reducción progresiva. |
| | ALT o AST > 5-7 x BLV y ≤ 20 x ULN O ALT o AST 2.5-5 x BLV concurrente y ≤ 20 x ULN Y bilirrubina total > 1.5 - < 2 x ULN ^d | Suspender la dosis ^c | |
| | ALT o AST > 7 X BLV O > 20 ULN lo que ocurra primero O bilirrubina > 3ULN | Interrumpir de forma permanente | |
| Colitis o diarrea inmunomediada | Grado 2 o 3 | Suspender la dosis ^c | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva |
| | Grado 4 | Interrumpir de forma permanente | |
| | Perforación intestinal de cualquier grado | Interrumpir de forma permanente | Consulte a un cirujano inmediatamente si se sospecha de perforación intestinal |
| Hipertiroidismo inmunomediado, tiroiditis | Grado 2-4 | Suspender las dosis hasta estabilidad clínica | Manejo sintomático |
| Hipotiroidismo inmunomediado | Grado 2-4 | Sin cambios | Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo inmunomediadas | Grado 2-4 | Suspender las dosis hasta estabilidad clínica | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva y reemplazo hormonal como se indica clínicamente |
| Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediadas | Grado 2-4 | Sin cambios | Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente |
| Nefritis inmunomediada | Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial) | Suspender la dosis ^e | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva |
| | Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN | Interrumpir de forma permanente | |

| | | | |
|---|----------------------------------|--|---|
| Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfigoide) | Grado 2 por > 1 semana o grado 3 | Suspender la dosis ^c | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva |
| | Grado 4 | Interrumpir de forma permanente ^c | |
| Miocarditis inmunomediada | Grado 2 - 4 | Interrumpir de forma permanente | Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva ^d |
| Miositis/polimiositis inmunomediada | Grado 2 o 3 | Suspender la dosis ^{c,e} | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de una reducción progresiva |
| | Grado 4 | Interrumpir de forma permanente | |

| | | | |
|--|-------------|---|--|
| Reacciones relacionadas con la infusión | Grado 1 o 2 | Interrumpir o reducir la tasa de infusión | Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores. |
| | Grado 3 o 4 | Interrumpir de forma permanente | Maneje las reacciones graves relacionadas con la infusión según el estándar institucional, las pautas de práctica clínica apropiadas y/o las pautas de la sociedad |
| Miastenia gravis inmunomediada | Grado 2 o 4 | Descontinuar permanentemente | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de una reducción progresiva |
| Encefalitis inmunomediada | Grado 2-4 | Descontinuar permanentemente | Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de una reducción progresiva. |
| Otras reacciones adversas inmunomediadas | Grado 2 o 3 | Suspender la dosis ^c | Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de |

| | | | |
|--|---------|---------------------------------|--------------------------|
| | Grado 4 | Interrumpir de forma permanente | una reducción progresiva |
|--|---------|---------------------------------|--------------------------|

- a. Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.
- b. Tras la mejoría a \leq Grado 1, se debe iniciar y continuar el tratamiento con corticosteroides durante al menos un mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.
- c. Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a \leq Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día. IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.
- d. Para pacientes con causa alternativa, siga las recomendaciones para aumentos de AST o ALT sin elevaciones concurrentes de bilirrubina.
- e. Si la AST y la ALT son inferiores o iguales al ULN al inicio del estudio en pacientes con afectación hepática, suspender o interrumpir de forma permanentemente durvalumab según las recomendaciones para la hepatitis sin compromiso hepático.
- f. Si no hay mejoría en los 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar rápidamente un tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar y continuar la reducción de la dosis de corticosteroides durante al menos un mes.
- g. Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a \leq Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.
- h. Incluye trombocitopenia inmune y pancreatitis.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con IMFINZI® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta \leq Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. IMFINZI® se debe descontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de descontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Página 373 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente.

Pacientes pediátricos y adolescentes

La seguridad y efectividad de IMFINZI® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores (≥65 años).

Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Nuevas reacciones adversas

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y rash (erupción cutánea) (16,0%).

Página 374 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI®

| Clase de Sistema Orgánico | Término preferido | Frecuencia de cualquier Grado | | Frecuencia de Grado 3-4 | |
|---|--|-------------------------------|-------------|-------------------------|-----------|
| | | | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | Tos/ Tos productiva | Muy frecuente | 646 (21.5%) | Poco frecuente | 11 (0.4%) |
| | Neumonitis ^a | Frecuente | 114 (3.8%) | Poco frecuente | 26 (0.9%) |
| | Disfonía | Frecuente | 93 (3.1%) | Raro | 2 (<0.1%) |
| | Enfermedad pulmonar intersticial | Poco frecuente | 18 (0.6%) | Poco frecuente | 4 (0.1%) |
| Trastornos hepatobiliares | Aspartato aminotransferas a aumentada o alanino aminotransferas a aumentada ^b | Frecuente | 244 (8.1%) | Frecuente | 69 (2.3%) |
| | Hepatitis ^{a,c} | Poco frecuente | 25 (0.8%) | Poco frecuente | 12 (0.4%) |

| | | | | | |
|-------------------------------|------------------------------|----------------|-------------|----------------|-----------|
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | Muy frecuente | 491 (16.3%) | Poco frecuente | 19 (0.6%) |
| | Dolor abdominal ^d | Muy frecuente | 383 (12.7%) | Frecuente | 53 (1.8%) |
| | Colitis ^e | Poco frecuente | 28(0.9%) | Poco frecuente | 10 (0.3%) |
| | Pancreatitis ^f | Poco frecuente | 6(0.23%) | Poco Frecuente | 5(0.17%) |
| Trastornos endocrinos | Hipotiroidismo ^g | Muy Frecuente | 305 (10.1%) | Poco frecuente | 5 (0.2%) |
| | Hipertiroidismo ^h | Frecuente | 137 (4.6%) | | 0 |
| | Tiroiditis ⁱ | Poco frecuente | 23 (0.8%) | Raro | 2 (<0.1%) |
| | Insuficiencia adrenal | Poco frecuente | 18 (0.6%) | Raro | 3 (<0.1%) |

| | | | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------|--------------------|------|-----------------|
| | Hipofisitis/ Hipopituitarismo | Raro | 2 ($< 0.1\%$) | Raro | 2 ($< 0.1\%$) |
| | Diabetes mellitus tipo 1 | Rara | 1 ($< 0.1\%$) | Rara | 1 ($< 0.1\%$) |
| | Diabetes insípida | Rara | 1 ($< 0.1\%$) | Rara | 1 ($< 0.1\%$) |
| Trastornos renales y urinarios | Creatinina sérica aumentada | Frecuente | 105 (3.5%) | Raro | 3 ($< 0.1\%$) |
| | Disuria | Frecuente | 39 (1.3%) | | 0 |
| | Nefritis ^j | Poco frecuente | 9 (0.3%) | Raro | 2 ($< 0.1\%$) |

| | | | | | |
|--|---|-----------------|----------------|-----------------|------------|
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Rash ^k | Muy frecuente | 480 (16.0%) | Poco frecuente | 18 (0.6%) |
| | Prurito ^l | Muy frecuente | 325 (10.8%) | Raro | 1 (< 0.1%) |
| | Dermatitis | Poco frecuentes | 22 (0.7%) | Rara | 2 (< 0.1%) |
| | Penfigoide ^m | Raro | 3 (<0.1%) | NA | 0 |
| | Sudores nocturnos | Frecuentes | 47 (1.6%) | Raros | 1 (< 0.1%) |
| Trastornos cardíacos | Miocarditis | Rara | 1 (< 0.1%) | Rara | 1 (<0.1%) |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Pirexia | Muy frecuente | 414 (13.8%) | Poco frecuente | 10 (0.3%) |
| | Edema periférico ⁿ | Frecuente | 291 (9.7%) | Poco frecuente | 9 (0.3%) |
| Infecciones e infestaciones | Infecciones del tracto respiratorio superior ^o | Muy frecuentes | 407 (13.5%) | Poco frecuentes | 6 (0.2%) |

| | | | | | |
|--|---|-----------------------------|---------------|-----------------------------|------------|
| | Neumonía ^{a,p} | Frecuente | 269 (8.9%) | Frecuente | 106 (3.5%) |
| | Candidiasis oral | Frecuente | 64 (2.1%) | NA | 0 |
| | Infecciones dentales y de tejido blando oral ^a | Frecuente | 50 (1.7%) | Raras | 1 (<0.1%) |
| | Influenza | Frecuente | 47 (1.6%) | Rara | 2 (<0.1%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo | Mialgia | Frecuente | 178 (5.9%) | Rara | 2 (<0.1%) |
| | Miositis | Poco frecuente | 6 (0.2%) | Rara | 1 (< 0.1%) |
| | Polimiositis | No determinada ^r | | No determinada ^r | 5 (0.2%) |

| | | | | | |
|---|---|-----------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| Trastornos del sistema nervioso | Miastenia gravis | No determinada ^s | | No determinada ^s | |
| | Encefalitis | No determinada ^t | | No determinada ^t | |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Trombocitopenia inmune | Rara | 2 (<0.1%) | Rara | 1 (<0.1%) |
| Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento | Reacción relacionada con la infusión ^u | Frecuente | 49 (1.6%) | Poco frecuente | 5 (0.2%) |

- a. Incluyendo desenlace fatal.
- b. Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.
- c. Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
- d. Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.
- e. Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.
- f. Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda
- g. Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- h. Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.
- i. Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.

- j. Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- k. Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- l. Incluye prurito generalizado y prurito.
- m. Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
- n. Incluye edema periférico e hinchazón periférico.
- o. Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- p. Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- q. Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- r. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- s. La frecuencia reportada en los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca por fuera del conjunto de datos es rara con ningún evento en un grado > 2.
- t. La frecuencia notificada de los ensayos clínicos en curso patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos es rara e incluye dos acontecimientos de encefalitis, uno fue de grado 5 (mortal) y otro fue de grado 2.
- u. Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con IMFINZI.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

| Alteraciones de laboratorio | n | De cualquier grado | Grado 3 o 4 |
|--|------|--------------------|-------------|
| Alanino aminotransferasa aumentada | 2866 | 813 (28.4%) | 69 (2.4%) |
| Aspartato aminotransferasa aumentada | 2858 | 891 (31.2%) | 102 (3.6%) |
| Creatinina aumentada | 2804 | 642 (22.9%) | 13 (0.5%) |
| TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial | 3006 | 566 (18.8%) | NA |
| TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial | 3006 | 545 (18.1%) | NA |

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 338 pacientes del estudio TOPAZ-1 (CVB), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes

Página 383 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. IMFINZI fue discontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no reseccable (n = 475 en el brazo IMFINZI®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con IMFINZI® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab. En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con IMFINZI® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hepatitis inmuno-mediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió colitis inmuno-mediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 in 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y

un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmuno-mediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI ocurrió tiroiditis inmuno-mediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente discontinuó IMFINZI debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (<0,1%) pacientes. El tiempo

promedio hasta el inicio fue de 145.5 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a insuficiencia adrenal inmuno- mediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada Grado 3 en 1 (0,1%) paciente. El tiempo de aparición fue de 43 días. Este paciente necesitó tratamiento a largo plazo con insulina e IMFINZI fue discontinuado permanentemente debido a esta reacción adversa.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió nefritis inmuno- mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4- 333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Página 386 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de indicaciones, dosificación, reacciones adversas, inserto Doc. ID-003822104 V11.0 de septiembre de 2022 e información para prescribir Clave: 3-2022, Doc. ID-004465526 V6.0 de septiembre de 2022 allegados mediante radicado 20221235948, para el producto Imfinzi® 50 mg/ml concentrado para solución para infusión, principio activo durvalumab.

Como soporte clínico principal presenta el estudio clínico No. D933AC00001 - Estudio TOPAZ-1 (NCT03875235): Estudio internacional de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multirregional, que evaluó la eficacia y la seguridad del tratamiento de primera línea con durvalumab en combinación con gemcitabina más cisplatino (Gemcis actual estándar de tratamiento de primera línea) frente a placebo en combinación con Gemcis en pacientes con cáncer de vías biliares localmente avanzado o metastásico irreseccable. La supervivencia global (OS, por sus siglas en inglés) fue el objetivo primario del estudio en el segundo análisis interino de los datos (11 de agosto de 2021) y en el análisis final y los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de progresión, la tasa de respuesta objetiva, la duración de la respuesta, la mejor respuesta objetiva, la tasa de control de la enfermedad y el cambio en el tamaño de la lesión blanco.

En total, se incluyeron 685 pacientes en el análisis de eficacia y 680 pacientes en el análisis de seguridad: Durvalumab más Gemcis 341/338 vs Placebo más Gemcis 344/342. Respecto a los subtipos de cáncer de vías biliares, el más frecuentemente reportado fue el colangiocarcinoma intrahepático (55,9%), seguido por el carcinoma de vesícula biliar (25,0%) y el colangiocarcinoma extrahepático (19,1%). Además, la mayoría de los pacientes presentaban enfermedad metastásica (86,0%) y 13,9% presentaban enfermedad localmente avanzada. Entre los sujetos con enfermedad metastásica, la mitad presentaba metástasis en ganglios linfáticos distantes o regionales (51,7%). Y el 58,7% de los pacientes presentaban un alto estatus de PD-L1.

Al momento de punto de corte del análisis de los datos (11 de agosto de 2021), se habían producido 424 de los 496 eventos de OS esperados (85,5% del total de eventos esperados; lo cual representa un 61,9% de madurez global de los datos para la estimación de la OS).

Página 387 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Donde, 198 pacientes (58,1%) del grupo de durvalumab+ Gemcis y 226 pacientes (65,7%) del grupo de placebo+ Gemcis habían muerto. La supervivencia general fue significativamente mayor con durvalumab+ Gemcis versus placebo+ Gemcis, con un HR de 0,80 (IC 95%: 0,66 a 0,97). La mediana de supervivencia general fue de 12,8 meses (IC 95%: 11,1 a 14,0) en el grupo de durvalumab+ Gemcis y de 11,5 meses (IC 95%: 10,1 a 12,5) en el grupo de tratamiento con placebo+ Gemcis. Las tasas de supervivencia general estimadas a los 12 meses para durvalumab+ Gemcis vs placebo+ Gemcis fueron del 54,1% (IC 95%: 48,4 a 59,4) vs 48,0% (IC 95%: 42,4 a 53,4), a los 18 meses del 35,1% (IC 95%: 29,1 a 41,2) vs 25,6% (IC 95%: 19,9 a 31,7), y a los 24 meses del 24,9% (IC 95%: 17,9 a 32,5) vs 10,4% (IC del 95%: 4,7 a 18,8), respectivamente. La curva de supervivencia global de Kaplan-Meier se separó aproximadamente a los 6 meses de tratamiento, después de lo cual hubo una separación clara y sostenida de las curvas de supervivencia a favor del grupo de durvalumab+ Gemcis. El HR de supervivencia general fue de 0,91 (IC 95%: 0,66 a 1,26) hasta los 6 meses y de 0,74 (IC 95%: 0,58 a 0,94) después de 6 meses.

Los resultados actualizados de 2022 durvalumab + Gemcis mostraron una mayor eficacia clínica después de 6.5 meses adicionales de seguimiento, lo que demuestra una reducción del 24% en el riesgo de muerte vs. Placebo + Gemcis (basada en un HR de 0.76; IC del 95%, 0.64–0.91). La mediana actualizada de la SG fue de 12.9 meses vs. 11.3 con QT. Se estimó que más de dos veces, más pacientes estaban vivos a los 2 años vs. con la QT sola (23.6% vs. 11.5%)

El conjunto de análisis de seguridad incluyó a 680 pacientes que recibieron una o más dosis de durvalumab+ Gemcis (n=338) o placebo+ Gemcis (n=342). Se produjeron eventos adversos de cualquier grado en 336 pacientes (99,4%) en el grupo de durvalumab+ Gemcis y 338 pacientes (98,8%) en el grupo de placebo+ Gemcis. Se produjeron eventos adversos de grado 3 o 4 en 256 pacientes (75,7%) en el grupo de durvalumab + Gemcis y 266 pacientes (77,8%) en el grupo de placebo + Gemcis. La tasa de interrupción de cualquier componente del tratamiento debido a eventos adversos fue del 13,0 % en el grupo de durvalumab+ Gemcis y del 15,2 % en el grupo de placebo+ Gemcis. El número de muertes debido a eventos adversos fue de 12 (3,6%) en el grupo de durvalumab+ Gemcis y 14 (4,1%) en el grupo de placebo+ Gemcis. Los eventos adversos más comunes fueron anemia (48,2%), náuseas (40,2%), estreñimiento (32,0%) y neutropenia (31,7%) en el grupo de durvalumab+ Gemcis y anemia (44,7%), náuseas (34,2%) y disminución de neutrófilos (31,0%) en el grupo de placebo+ Gemcis. La tasa de eventos adversos mediados por el sistema inmunológico fue del 12,7% con durvalumab+ Gemcis y del 4,7% con placebo+ Gemcis. Se produjeron eventos adversos inmunomediados de grado 3 o 4 en el 2,4 % de los pacientes del grupo de durvalumab+ Gemcis y en el 1,5 % del grupo de placebo+ Gemcis.

Analizada la anterior información, la Sala encuentra que el cáncer de vías biliares (CVB) irresecable o metastásico tiene un mal pronóstico y opciones limitadas de tratamiento y durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino representa un 24% en reducción en el riesgo de muerte sin causar más efectos secundarios graves, por lo cual, la Sala recomienda aprobar la indicación de la siguiente manera:

Cáncer de vías biliares (CVB)

Durvalumab en combinación con gemcitabina y cisplatino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de vías biliares (CVB) irresecable o metastásico.

Ajuste de la dosificación: modificar la dosificación registrada en la Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI para la nueva indicación, así:

| Indicación | Dosis recomendada de IMFINZI | Duración del tratamiento |
|---|--|--|
| Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP) | 10 mg/kg cada 2 semanas o 1500 mg cada 4 semanas ^a | Hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 12 meses ^b |
| Cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE) | 1500 mg ^c en combinación con quimioterapia ^d cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia | Hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable |
| Cáncer de vías biliares (CVB) | 1500 mg ^e en combinación con quimioterapia ^d cada 3 semanas (21 días) hasta 8 ciclos, seguido de 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia | Hasta progresión de la enfermedad o hasta toxicidad inaceptable |

a. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 10 mg/kg cada 2 semanas o 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

b. Se recomienda continuar el tratamiento en pacientes clínicamente estables con evidencia inicial de progresión de la enfermedad hasta que la progresión de la enfermedad se confirme.

c. Los pacientes de CPM-EE con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis de IMFINZI basada en el peso de 20 mg/kg. En combinación con la dosis de quimioterapia cada 3 semanas (21 días), seguido de 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.

d. Cuando IMFINZI se administre en combinación con quimioterapia, consultar la información sobre la posología en la Ficha Técnica de etopósido, gemcitabina, carboplatino o cisplatino.

e. Los pacientes con CVB con un peso corporal de 36 kg o menos deben recibir una dosis de IMFINZI basada en el peso de 20 mg/kg. En combinación con la dosis de quimioterapia cada 3 semanas (21 días), seguido de 20 mg/kg cada 4 semanas en monoterapia hasta que el peso aumente a más de 36 kg.

La Sala recomienda aprobar las reacciones adversas:

Nuevas reacciones adversas

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y rash (erupción cutánea) (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Página 390 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI®

| Clase de Sistema Orgánico | Término preferido | Frecuencia de cualquier Grado | | Frecuencia de Grado 3-4 | |
|---|--|-------------------------------|-------------|-------------------------|-----------|
| | | | | | |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales | Tos/ Tos productiva | Muy frecuente | 646 (21.5%) | Poco frecuente | 11 (0.4%) |
| | Neumonitis ^a | Frecuente | 114 (3.8%) | Poco frecuente | 26 (0.9%) |
| | Disfonía | Frecuente | 93 (3.1%) | Raro | 2 (<0.1%) |
| | Enfermedad pulmonar intersticial | Poco frecuente | 18 (0.6%) | Poco frecuente | 4 (0.1%) |
| Trastornos hepatobiliares | Aspartato aminotransferas a aumentada o alanino aminotransferas a aumentada ^b | Frecuente | 244 (8.1%) | Frecuente | 69 (2.3%) |
| | Hepatitis ^{a,c} | Poco frecuente | 25 (0.8%) | Poco frecuente | 12 (0.4%) |

| | | | | | |
|-------------------------------|------------------------------|----------------|-------------|----------------|-----------|
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea | Muy frecuente | 491 (16.3%) | Poco frecuente | 19 (0.6%) |
| | Dolor abdominal ^d | Muy frecuente | 383 (12.7%) | Frecuente | 53 (1.8%) |
| | Colitis ^e | Poco frecuente | 28(0.9%) | Poco frecuente | 10 (0.3%) |
| | Pancreatitis ^f | Poco frecuente | 6(0.23%) | Poco Frecuente | 5(0.17%) |
| Trastornos endocrinos | Hipotiroidismo ^g | Muy Frecuente | 305 (10.1%) | Poco frecuente | 5 (0.2%) |
| | Hipertiroidismo ^h | Frecuente | 137 (4.6%) | | 0 |
| | Tiroiditis ⁱ | Poco frecuente | 23 (0.8%) | Raro | 2 (<0.1%) |
| | Insuficiencia adrenal | Poco frecuente | 18 (0.6%) | Raro | 3 (<0.1%) |

| | | | | | |
|--------------------------------|----------------------------------|----------------|--------------------|------|-----------------|
| | Hipofisitis/ Hipopituitarismo | Raro | 2 ($< 0.1\%$) | Raro | 2 ($< 0.1\%$) |
| | Diabetes mellitus tipo 1 | Rara | 1 ($< 0.1\%$) | Rara | 1 ($< 0.1\%$) |
| | Diabetes insípida | Rara | 1 ($< 0.1\%$) | Rara | 1 ($< 0.1\%$) |
| Trastornos renales y urinarios | Creatinina sérica aumentada | Frecuente | 105 (3.5%) | Raro | 3 ($< 0.1\%$) |
| | Disuria | Frecuente | 39 (1.3%) | | 0 |
| | Nefritis ^j | Poco frecuente | 9 (0.3%) | Raro | 2 ($< 0.1\%$) |

| | | | | | |
|--|---|-----------------|-------------|-----------------|------------|
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Rash ^k | Muy frecuente | 480 (16.0%) | Poco frecuente | 18 (0.6%) |
| | Prurito ^l | Muy frecuente | 325 (10.8%) | Raro | 1 (< 0.1%) |
| | Dermatitis | Poco frecuentes | 22 (0.7%) | Rara | 2 (< 0.1%) |
| | Penfigoide ^m | Raro | 3 (<0.1%) | NA | 0 |
| | Sudores nocturnos | Frecuentes | 47 (1.6%) | Raros | 1 (< 0.1%) |
| Trastornos cardíacos | Miocarditis | Rara | 1 (< 0.1%) | Rara | 1 (<0.1%) |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Pirexia | Muy frecuente | 414 (13.8%) | Poco frecuente | 10 (0.3%) |
| | Edema periférico ⁿ | Frecuente | 291 (9.7%) | Poco frecuente | 9 (0.3%) |
| Infecciones e infestaciones | Infecciones del tracto respiratorio superior ^o | Muy frecuentes | 407 (13.5%) | Poco frecuentes | 6 (0.2%) |

| | | | | | |
|--|---|-----------------------------|---------------|-----------------------------|------------|
| | Neumonía ^{a,p} | Frecuente | 269 (8.9%) | Frecuente | 106 (3.5%) |
| | Candidiasis oral | Frecuente | 64 (2.1%) | NA | 0 |
| | Infecciones dentales y de tejido blando oral ^a | Frecuente | 50 (1.7%) | Raras | 1 (<0.1%) |
| | Influenza | Frecuente | 47 (1.6%) | Rara | 2 (<0.1%) |
| Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo | Mialgia | Frecuente | 178 (5.9%) | Rara | 2 (<0.1%) |
| | Miositis | Poco frecuente | 6 (0.2%) | Rara | 1 (< 0.1%) |
| | Polimiositis | No determinada ^r | | No determinada ^r | 5 (0.2%) |

| | | | | | |
|---|---|-----------------------------|-----------|-----------------------------|-----------|
| Trastornos del sistema nervioso | Miastenia gravis | No determinada ^s | | No determinada ^s | |
| | Encefalitis | No determinada ^t | | No determinada ^t | |
| Trastornos de la sangre y el sistema linfático | Trombocitopenia inmune | Rara | 2 (<0.1%) | Rara | 1 (<0.1%) |
| Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento | Reacción relacionada con la infusión ^u | Frecuente | 49 (1.6%) | Poco frecuente | 5 (0.2%) |

- a. Incluyendo desenlace fatal.
- b. Incluye alanino aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.
- c. Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.
- d. Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.
- e. Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.
- f. Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda
- g. Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- h. Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.
- i. Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.

- j. Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointersticial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- k. Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- l. Incluye prurito generalizado y prurito.
- m. Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
- n. Incluye edema periférico e hinchazón periférico.
- o. Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- p. Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- q. Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- r. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- s. La frecuencia reportada en los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca por fuera del conjunto de datos es rara con ningún evento en un grado > 2.
- t. La frecuencia notificada de los ensayos clínicos en curso patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos es rara e incluye dos acontecimientos de encefalitis, uno fue de grado 5 (mortal) y otro fue de grado 2.
- u. Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con IMFINZI.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

| Alteraciones de laboratorio | n | De cualquier grado | Grado 3 o 4 |
|--|------|--------------------|-------------|
| Alanino aminotransferasa aumentada | 2866 | 813 (28.4%) | 69 (2.4%) |
| Aspartato aminotransferasa aumentada | 2858 | 891 (31.2%) | 102 (3.6%) |
| Creatinina aumentada | 2804 | 642 (22.9%) | 13 (0.5%) |
| TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial | 3006 | 566 (18.8%) | NA |
| TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial | 3006 | 545 (18.1%) | NA |

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 338 pacientes del estudio TOPAZ-1 (CVB), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día),

Página 398 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina. IMFINZI fue descontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo IMFINZI®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con IMFINZI® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab. En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con IMFINZI® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hepatitis inmuno-mediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue descontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió colitis inmuno-mediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 in 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de

corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue descontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmuno-mediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente descontinuó IMFINZI debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente descontinuó IMFINZI debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI ocurrió tiroiditis inmuno-mediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente descontinuó IMFINZI debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada

Página 400 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 145.5 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente discontinuó IMFINZI debido a insuficiencia adrenal inmuno- mediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada Grado 3 en 1 (0,1%) paciente. El tiempo de aparición fue de 43 días. Este paciente necesitó tratamiento a largo plazo con insulina e IMFINZI fue discontinuado permanentemente debido a esta reacción adversa.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipofisitis /hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió nefritis inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango:

4- 333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

La Sala considera que el interesado debe ajustar el inserto y la IPP al presente concepto.

3.4.2.4. CRYSVITA® SOLUCION PARA INYECCIÓN 10 MG/ML

Expediente : 20150419
Radicado : 20211196415 / 20221236962
Fecha : 17/11/2022
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Burosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Crysvita® está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Crysvita® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte formas farmacéuticas, concentraciones y composición.

No use Crysvita® con fosfato oral y análogos de la vitamina d activa.

No inicie el tratamiento con Crysvita® si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.

Crysvita® está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

Solicitud: El interesado presenta la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007184 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEMINNMB 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto e IPP versión 3, de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211196415

Nuevas indicaciones:

Hipofosfatemia ligada a X

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

Osteomalacia inducida por Tumor

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfaturicos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada.

Nuevas contraindicaciones:

CRYSVITA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente.

No use CRYSVITA con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.

No inicie el tratamiento con CRYSVITA si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.

CRYSVITA está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

Nuevas precauciones y advertencias

Advertencias especiales y precauciones de uso

Hiperfosfatemia:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. Posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

Reacciones en el lugar de la inyección

La administración puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección.

Hipersensibilidad:

Interrumpa burosumab si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan por sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), 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.

Página 404 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipofosfatemia ligada a X

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de la inyección (56%), tos (56%), dolor de cabeza (50%), pirexia (43%), dolor en las extremidades (40%), vómitos (39%), abscesos dentales (35%), disminución de vitamina D (32%), diarrea (25%), erupción cutánea (24%), náuseas (15%), estreñimiento (11%), caries dental (11%) y mialgia (11%).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las reacciones adversas observadas en pediatría en los ensayos clínicos de burosumab y los reportes post-comercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

| <u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u> | <u>Categoría de frecuencia</u> | <u>Reacción adversa</u> |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Absceso dental¹</u> |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Tos²</u> |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Cefalea</u> |
| | <u>Frecuentes</u> | <u>Mareo³</u> |

| | | |
|--|---------------------------------------|--|
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Vómitos</u> <u>Náuseas</u> <u>Diarrea</u> <u>Estreñimiento</u> <u>Caries dental</u> |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Erupción cutánea⁴</u> |
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Mialgia</u> |
| | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Dolor en las extremidades</u> |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Reacción en la zona de inyección⁵</u> <u>Pirexia</u> |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Disminución de la vitamina D⁶</u> |
| | <u>Desconocido</u> | <u>Incremento en el fósforo sérico⁷</u> |

1Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental y dolor dental.

2Tos incluye: tos y tos productiva.

3Mareo incluye: mareo y mareo por esfuerzo.

4Erupción incluye: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

5Reacción en la zona de inyección incluye: reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, moratón en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, induración en la zona de inyección, mácula en la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección.

6Disminución de la vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de la vitamina D.

7Incremento en el fósforo sérico incluye: Incremento en el fosforo sérico e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños con XLH > 1 año de edad

Reacciones en el lugar de la inyección

Aproximadamente el 56% de los pacientes tuvieron una reacción local en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

Los posibles eventos de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción cutánea (18%). Los eventos fueron de leve a moderado en severidad.

Reacciones Adversas en Pacientes Adultos con XLH

Las reacciones adversas más comunes notificadas en pacientes adultos durante los ensayos clínicos fueron dolor de espalda (23%), dolor de cabeza (21%), infección dental (19%), síndrome de piernas inquietas (13%), espasmos musculares (12%), disminución de vitamina D (15%) y mareos (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosumab en adultos durante los estudios clínicos son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas informadas en pacientes Adultos con XLH

| <u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u> | <u>Categoría de frecuencia</u> | <u>Reacción adversa</u> |
|--|--------------------------------|---|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Infección dental¹</u> |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Cefalea²</u> |
| | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Mareo³</u> |
| | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Síndrome de piernas inquietas</u> |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Estreñimiento</u> |
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Dolor de espalda</u> <u>Espasmos musculares</u> |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Disminución de la vitamina D³</u> |
| | <u>Frecuentes</u> | <u>Incremento en el fósforo sérico⁴</u> |

¹Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

²cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

³disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴ aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con XLH

Reacciones en el lugar de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 12% en ambos grupos de tratamiento placebo y burosumab (urticaria en la zona de inyección, eritema, erupción cutánea, moretones, prurito y hematoma). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, aparecieron en el plazo de 1 día tras la administración del medicamento, duraron aproximadamente entre 1 y 3 días, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones potenciales de hipersensibilidad fue similar en los grupos tratados con placebo y con burosumab. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, 9 de 134 (7%) de los pacientes del grupo de tratamiento con burosumab experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis. La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis.

Síndrome de piernas inquietas

Aproximadamente el 12% del grupo de tratamiento con burosumab y el 8% en el grupo placebo presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS, por sus siglas en inglés) basal o aparición de nueva RLS de gravedad leve a moderada.

Inmunogenicidad

Pacientes con XLH

En general, la presencia de anticuerpos anti-medicamento (ADA, anti-drug antibodies, por sus siglas en inglés) a burosumab fue <10% en pacientes adultos y pediátricos \geq de 1 año con XLH a quienes se administró burosumab. La ocurrencia de ADA neutralizantes fue del 3.2% y los ADA neutralizantes solo fueron encontrados en pacientes pediátricos. Ningún evento adverso, pérdida en la eficacia o cambios en el perfil de farmacocinética estuvo asociado a estos hallazgos.

Reacciones Adversas reportadas en pacientes adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes adultos con TIO durante los estudios clínicos (UX023T-CL201 y KRN23-002; N total= 27) fueron absceso dental (19%), espasmos musculares (19%), reacción en el lugar de la inyección (15%), mareos (15%), estreñimiento (15%), erupción cutánea (15%) y cefalea (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con Burosumab durante los estudios clínicos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en pacientes adultos con Osteomalacia inducida por Tumor (UX023T-CL201 y RN23-002 [N= 27])

| <u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u> | <u>Categoría de frecuencia</u> | <u>Reacción adversa</u> |
|--|--|--|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Absceso dental¹</u> |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Cefalea</u> |
| | <u>Muy frecuentes</u> <u>Frecuentes</u> | <u>Mareo</u> <u>Síndrome de piernas inquietas</u> |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Estreñimiento</u> |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Erupción cutánea²</u> |

| | | |
|---|-----------------------|--|
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Espasmos musculares</u> |
| <u>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Reacción en el lugar de inyección</u> |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Disminución de la vitamina D³</u> |
| | <u>Frecuentes</u> | <u>Incremento en el fósforo sérico⁴</u> |

¹ Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

² Erupción cutánea incluye: erupción cutánea y erupción papular.

³ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴ Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Reacciones en la zona de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 15% (en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección e inflamación en el lugar de inyección). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, no requirieron tratamiento y se resolvieron en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, erupción farmacológica e hipersensibilidad) fue del 22%. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En resumen, el 7% de los pacientes experimentaron hiperfosfatemia, la cual se manejó con reducción de la dosis.

Inmunogenicidad

La incidencia de los pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos antifármacos (ADA) frente a burosumab en los estudios clínicos en adultos con TIO fue del 7%. Ninguno de estos pacientes desarrolló ADA neutralizantes. Ningún evento adverso, pérdida de eficacia o cambios en el perfil farmacocinético de burosumab fueron asociados con estos hallazgos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinética con burosumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de burosumab en mujeres embarazadas para informar si el fármaco está asociado a riesgos de desenlaces adversos para el desarrollo. Se deben monitorear los niveles de fósforo sérico durante todo el embarazo.

Lactancia

Se debe considerar el uso de burosumab durante la lactancia, sopesando los beneficios y riesgos de su administración.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y forma de administración

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D, 1 semana antes del inicio del tratamiento.

El reemplazo o suplemento con formas inactivas de vitamina D puede ser continuado de acuerdo con las guías locales. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

El tratamiento debe ser administrado por un proveedor de salud.

Posología

Hipofosfatemia ligada a cromosoma X

Pacientes pediátricos con XLH

Niños de 6 meses a 1 año de edad

Para pacientes con peso menor a 10kg, el régimen posológico de inicio recomendado es de 1 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 1 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

Niños > 1 año

Para pacientes con peso de 10kg o más, el régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg. Todas las dosis deben ser redondeadas a los 10 mg más cercanos.

Mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2,0 mg/kg, redondeando a los 10 mg más cercanos, administrados cada 2 semanas (dosis máxima de 90 mg). Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de burosumab con más de una vez cada 4 semanas.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento en la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 40 mg cada 2 semanas. Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad, la dosis puede ser reiniciada en 0,8 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes adultos con XLH

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada 4 semanas. Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico en 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Osteomalacia inducida por Tumor

Pacientes pediátricos con TIO

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,4 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas. Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg. La dosis máxima no debe exceder 180 mg

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 180 mg cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Pacientes adultos con TIO

El régimen posológico recomendado en adultos es de 0,3 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser rementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 2 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Dosis omitida o dosis retrasada – todos los pacientes

Reanude burosumab lo antes posible a la dosis prescrita.

Para evitar omitir dosis, el tratamiento puede ser administrado 3 días antes o después del día de administración programado.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos con XLH de menos de 1 año de edad y en pacientes pediátricos con TIO.

Población geriátrica

No se puede llegar a ninguna conclusión con respecto a las diferencias en seguridad o eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los menores de 65 años.

Falla renal

Burosumab no ha sido estudiado en pacientes con falla renal. Burosumab no se debe administrar a pacientes con enfermedad renal severa o terminal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022007184 emitido mediante Acta No. 05 de 2022 SEMINNMB numeral 3.4.2.2., para la ampliación del grupo etario a partir de los 6 meses de edad en la indicación aprobada: "tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más" y para la nueva indicación "Osteomalacia inducida por Tumor: CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfaturicos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada".

En cuanto a la ampliación del grupo etario, pasando de mayores de 1 año a mayores de 6 meses, el interesado no allega estudios clínicos en los que fueran incluidos, sino que se basa en simulaciones PK/PD, relacionadas con modelos de extrapolación, justificando el uso de este producto para evitar la deformidad de los miembros inferiores. La Sala

Página 417 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

considera que se requiera información clínica en niños menores de un año, por lo que recomienda negar la solicitud.

En cuanto a la indicación “CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfatúricos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada”, la Sala considera que la información y explicaciones allegadas dan respuesta satisfactoria al requerimiento, por lo que recomienda aceptar la solicitud.

La Sala recomienda aprobar así:

Indicaciones:

Hipofosfatemia ligada a X

Burosumab (Crysvita®) está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Osteomalacia inducida por Tumor

Burosumab (Crysvita®) está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfatúricos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada.

Nuevas contraindicaciones:

CRYSVITA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente.

No use CRYSVITA con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.

No inicie el tratamiento con CRYSVITA si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.

CRYSVITA está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

Nuevas precauciones y advertencias

Página 418 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Advertencias especiales y precauciones de uso

Hiperfosfatemia:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. Posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

Reacciones en el lugar de la inyección

La administración puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección.

Hipersensibilidad:

Interrumpa burosumab si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias.

Nuevas reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan por sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), 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.

Hipofosfatemia ligada a X

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes ($> 10\%$) notificadas en pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de la inyección (56%), tos (56%), dolor de cabeza (50%), pirexia (43%), dolor en las extremidades (40%), vómitos (39%), abscesos dentales (35%), disminución de vitamina D (32%), diarrea (25%), erupción cutánea (24%), náuseas (15%), estreñimiento (11%), caries dental (11%) y mialgia (11%).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las reacciones adversas observadas en pediatría en los ensayos clínicos de burosumab y los reportes post-comercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

| <u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u> | <u>Categoría de frecuencia</u> | <u>Reacción adversa</u> |
|--|------------------------------------|---------------------------------------|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Absceso dental¹</u> |
| <u>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Tos²</u> |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Cefalea</u> |
| | <u>Frecuentes</u> | <u>Mareo³</u> |

| | | |
|--|---------------------------------------|--|
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Vómitos</u> <u>Náuseas</u> <u>Diarrea</u> <u>Estreñimiento</u> <u>Caries dental</u> |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Erupción cutánea⁴</u> |
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Mialgia</u> |
| | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Dolor en las extremidades</u> |
| <u>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Reacción en la zona de inyección⁵</u> <u>Pirexia</u> |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Disminución de la vitamina D⁶</u> |
| | <u>Desconocido</u> | <u>Incremento en el fósforo sérico⁷</u> |

1Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental y dolor dental.

2Tos incluye: tos y tos productiva.

3Mareo incluye: mareo y mareo por esfuerzo.

4Erupción incluye: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

5Reacción en la zona de inyección incluye: reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, moratón en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, induración en la zona de inyección, mácula en la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección.

6Disminución de la vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de la vitamina D.

7Incremento en el fósforo sérico incluye: Incremento en el fosforo sérico e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños con XLH > 1 año de edad

Reacciones en el lugar de la inyección

Aproximadamente el 56% de los pacientes tuvieron una reacción local en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

Los posibles eventos de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción cutánea (18%). Los eventos fueron de leve a moderado en severidad.

Reacciones Adversas en Pacientes Adultos con XLH

Las reacciones adversas más comunes notificadas en pacientes adultos durante los ensayos clínicos fueron dolor de espalda (23%), dolor de cabeza (21%), infección dental (19%), síndrome de piernas inquietas (13%), espasmos musculares (12%), disminución de vitamina D (15%) y mareos (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosumab en adultos durante los estudios clínicos son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones adversas informadas en pacientes Adultos con XLH

| <u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u> | <u>Categoría de frecuencia</u> | <u>Reacción adversa</u> |
|--|--------------------------------|---|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Infección dental¹</u> |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Cefalea²</u> |
| | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Mareo³</u> |
| | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Síndrome de piernas inquietas</u> |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Estreñimiento</u> |
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Dolor de espalda</u> <u>Espasmos musculares</u> |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Disminución de la vitamina D³</u> |
| | <u>Frecuentes</u> | <u>Incremento en el fósforo sérico⁴</u> |

1 Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

2 cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

3 disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

4 aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con XLH

Reacciones en el lugar de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 12% en ambos grupos de tratamiento placebo y burosumab (urticaria en la zona de inyección, eritema, erupción cutánea, moretones, prurito y hematoma). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, aparecieron en el plazo de 1 día tras la administración del medicamento, duraron aproximadamente entre 1 y 3 días, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones potenciales de hipersensibilidad fue similar en los grupos tratados con placebo y con burosumab. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, 9 de 134 (7%) de los pacientes del grupo de tratamiento con burosumab experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis. La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis.

Síndrome de piernas inquietas

Aproximadamente el 12% del grupo de tratamiento con burosumab y el 8% en el grupo placebo presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS, por sus siglas en inglés) basal o aparición de nueva RLS de gravedad leve a moderada.

Inmunogenicidad

Pacientes con XLH

En general, la presencia de anticuerpos anti-medicamento (ADA, anti-drug antibodies, por sus siglas en inglés) a burosumab fue <10% en pacientes adultos y pediátricos \geq de 1 año con XLH a quienes se administró burosumab. La ocurrencia de ADA neutralizantes fue del 3.2% y los ADA neutralizantes solo fueron encontrados en pacientes pediátricos. Ningún evento adverso, pérdida en la eficacia o cambios en el perfil de farmacocinética estuvo asociado a estos hallazgos.

Reacciones Adversas reportadas en pacientes adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes adultos con TIO durante los estudios clínicos (UX023T-CL201 y KRN23-002; N total= 27) fueron absceso dental (19%), espasmos musculares (19%), reacción en el lugar de la inyección (15%), mareos (15%), estreñimiento (15%), erupción cutánea (15%) y cefalea (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con Burosumab durante los estudios clínicos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en pacientes adultos con Osteomalacia inducida por Tumor (UX023T-CL201 y RN23-002 [N= 27])

| <u>MedDRA Sistema Órgano Clase</u> | <u>Categoría de frecuencia</u> | <u>Reacción adversa</u> |
|--|--|--|
| <u>Infecciones e infestaciones</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Absceso dental¹</u> |
| <u>Trastornos del sistema nervioso</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Cefalea</u> |
| | <u>Muy frecuentes</u> <u>Frecuentes</u> | <u>Mareo</u> <u>Síndrome de piernas inquietas</u> |
| <u>Trastornos gastrointestinales</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Estreñimiento</u> |
| <u>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Erupción cutánea²</u> |

| | | |
|---|-----------------------|--|
| <u>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Espasmos musculares</u> |
| <u>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</u> | <u>Muy frecuentes</u> | <u>Reacción en el lugar de inyección</u> |
| <u>Exploraciones complementarias</u> | <u>Frecuentes</u> | <u>Disminución de la vitamina D³</u> |
| | <u>Frecuentes</u> | <u>Incremento en el fósforo sérico⁴</u> |

¹Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

²Erupción cutánea incluye: erupción cutánea y erupción papular.

³ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴ Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Reacciones en la zona de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 15% (en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección e inflamación en el lugar de inyección). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, no requirieron tratamiento y se resolvieron en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, erupción farmacológica e hipersensibilidad) fue del 22%. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En resumen, el 7% de los pacientes experimentaron hiperfosfatemia, la cual se manejó con reducción de la dosis.

Inmunogenicidad

La incidencia de los pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos antifármacos (ADA) frente a burosumab en los estudios clínicos en adultos con TIO fue del 7%. Ninguno de estos pacientes desarrolló ADA neutralizantes. Ningún evento adverso, pérdida de eficacia o cambios en el perfil farmacocinético de burosumab fueron asociado con estos hallazgos.

Nuevas interacciones

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinética con burosumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de burosumab en mujeres embarazadas para informar si el fármaco está asociado a riesgos de desenlaces adversos para el desarrollo. Se deben monitorear los niveles de fósforo sérico durante todo el embarazo.

Lactancia

Se debe considerar el uso de burosumab durante la lactancia, sopesando los beneficios y riesgos de su administración.

Nueva dosificación / grupo etario

Posología y forma de administración

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D, 1 semana antes del inicio del tratamiento.

El reemplazo o suplemento con formas inactivas de vitamina D puede ser continuado de acuerdo con las guías locales. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

El tratamiento debe ser administrado por un proveedor de salud.

Posología

Hipofosfatemia ligada a cromosoma X

Pacientes pediátricos con XLH

Niños > 1 año

Para pacientes con peso de 10kg o más, el régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg. Todas las dosis deben ser redondeadas a los 10 mg más cercanos.

Mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga el cronograma de ajuste de la dosis que se muestra a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2,0 mg/kg, redondeando a los 10 mg más cercanos, administrados cada 2 semanas (dosis máxima de 90 mg). Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de burosumab con más de una vez cada 4 semanas.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar

el tratamiento en la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 40 mg cada 2 semanas. Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad, la dosis puede ser reiniciada en 0,8 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes adultos con XLH

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada 4 semanas. Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico en 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Osteomalacia inducida por Tumor

Pacientes pediátricos con TIO

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,4 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas. Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg. La dosis máxima no debe exceder 180 mg

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 180 mg cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Pacientes adultos con TIO

El régimen posológico recomendado en adultos es de 0,3 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 4 semanas. Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser rementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 2 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Dosis omitida o dosis retrasada – todos los pacientes

Reanude burosumab lo antes posible a la dosis prescrita.

Para evitar omitir dosis, el tratamiento puede ser administrado 3 días antes o después del día de administración programado.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos con XLH de menos de 1 año de edad y en pacientes pediátricos con TIO.

Población geriátrica

No se puede llegar a ninguna conclusión con respecto a las diferencias en seguridad o eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los menores de 65 años.

Falla renal

Burosumab no ha sido estudiado en pacientes con falla renal. Burosumab no se debe administrar a pacientes con enfermedad renal severa o terminal.

Ajustar el inserto y la IPP al presente concepto.

3.4.2.5. OPDIVO® 40 mg/4 mL

Expediente : 20108161
Radicado : 20221236744
Fecha : 17/11/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial (4ml) contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti angiogénica previa.

Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (Nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

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

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

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino.

Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma avanzado de células renales OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

Página 434 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

OPDIVO® en combinación con quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Nueva dosificación

Nueva dosificación asociada a la indicación propuesta:

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

La dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino es de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

La duración máxima del tratamiento con OPDIVO es hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años.

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo.

Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por 3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.8%), disminución del apetito (2.8%), insuficiencia suprarrenal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron

en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 1 y 2 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECK/MTE-648

| Reacción adversa | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Náuseas | 65 | 4.2 | 22 | 0.6 | 56 | 2.6 |
| Constipación | 44 | 1.0 | 20 | 0.3 | 43 | 1.0 |
| Estomatitis ^a | 44 | 9 | 11 | 0.6 | 35 | 3.0 |
| Diarrea | 29 | 2.9 | 22 | 1.9 | 20 | 2.0 |
| Yómitos | 23 | 2.3 | 15 | 1.6 | 19 | 3.0 |
| Dísfagia | 14 | 7 | 12 | 5 | 12 | 4.9 |
| Dolor abdominal ^b | 13 | 1.9 | 10 | 0.9 | 11 | 0.7 |
| Metabolismo y nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 51 | 7 | 17 | 4.0 | 50 | 6 |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^c | 47 | 3.5 | 28 | 2.5 | 41 | 4.9 |
| Pirexia ^d | 19 | 0.3 | 23 | 0.9 | 12 | 0.3 |
| Edema ^e | 16 | 0 | 7 | 0 | 13 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Neuropatía periférica ^f | 18 | 1.3 | 2.8 | 0 | 13 | 1.0 |
| Psiquiátricas | | | | | | |
| Insomnio | 16 | 0 | 8 | 0 | 10 | 0.3 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^g | 16 | 0.6 | 31 | 3.1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 17 | 0.9 | 3.6 | 0 |
| Alopecia | 10 | 0 | | | 11 | 0 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | | | |
| Tos ^h | 16 | 0.3 | 13 | 0.3 | 13 | 0.3 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Neumonía ⁱ | 13 | 5 | 14 | 8 | 10 | 2.6 |
| Endocrinas | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 7 | 0 | 14 | 0 | 0.3 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0.6 | 12 | 1.9 | 11 | 1.0 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^j | 11 | 0.3 | 14 | 0.6 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

^a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye astenia y malestar general.

^d Incluye fiebre asociada con el tumor.

^e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

- ^f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.
- ^g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^h Incluye tos productiva.
- ⁱ Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.
- ^j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 81 | 21 | 52 | 7 | 66 | 14 |
| Linfopenia | 67 | 23 | 50 | 13 | 44 | 8 |
| Neutropenia | 61 | 18 | 13 | 1.3 | 48 | 13 |
| Leucopenia | 53 | 11 | | | 39 | 5 |
| Trombocitopenia | 43 | 3.3 | 12 | 1.0 | 29 | 2.8 |
| Química | | | | | | |
| Hiponatremia | 52 | 15 | 45 | 11 | 40 | 8 |
| Hipocalcemia | 43 | 3.0 | 32 | 0 | 23 | 0.7 |
| Aumento de creatinina | 41 | 2.3 | 15 | 0.7 | 31 | 0.7 |
| Hipomagnesemia | 35 | 1.7 | 15 | 0 | 25 | 1.8 |
| Hiperglucemia | 34 | 0 | 43 | 4.3 | 36 | 0.8 |
| Hiperpotasemia | 33 | 2.3 | 23 | 1.6 | 24 | 0.7 |
| Hipopotasemia | 29 | 9 | 19 | 5 | 17 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 1.3 | 31 | 3.3 | 15 | 0 |
| Aumento de AST | 23 | 3.3 | 39 | 6 | 11 | 1.4 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.3 | 33 | 6 | 8 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 18 | 0.4 | 15 | 1.2 | 7 | 0 |
| Hipercalcemia | 11 | 2.6 | 15 | 2.0 | 8 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221236744 se solicita evaluación de modificación de indicaciones, dosificación y reacciones adversas para nivolumab vial de 4ml que contiene 40 mg (Opdivo MR). La principal modificación es la adición de la indicación “*Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE): Nivolumab en combinación con quimioterapia de*

Página 440 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ ”.

Como soporte clínico principal presenta el ensayo NCT03143153 (CHECKMATE-648) el cual es aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en curso, que incluye 936 pacientes con CCEE irresecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes se distribuyeron así: 310 pacientes recibieron Nivolumab 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas); 322 recibieron 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas; y 304 recibieron 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Al punto de corte (enero 18 de 2021) como resultados de interés para el trámite de la referencia se encontró que en los pacientes con expresión PD-L1 de 1 o mayor, la SG fue significativamente mayor con nivolumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola, con una mediana de 15.4 meses (IC95%, 11.9 a 19.5) y de 9.1 meses (IC 95%, 7.7 a 10.0), HR de 0.54 (IC 99.5%, 0.37 a 0.80), P <0.001. El porcentaje de pacientes vivos a 12 meses fue de 58% y 37%, respectivamente.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en más de 2% de los pacientes que recibieron nivolumab con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). En el grupo general, sin tener en cuenta grado de expresión de PDL-1, se presentaron eventos adversos grados 3-4 en 47% de quienes recibieron nivolumab más quimioterapia en comparación con 36% de quienes solo recibieron quimioterapia, también se presentaron más alteraciones de laboratorio grado 3-4 en quienes recibieron nivolumab más quimioterapia, sin embargo, las evaluaciones de calidad de vida no mostraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes.

Con base en lo anterior, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo de nivolumab+quimioterapia en pacientes con *Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)* es favorable y recomienda aprobar los siguientes puntos:

Indicaciones:

Indicaciones:

Nivolumab (Opdivo®) está indicado en:

Página 441 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.
- Tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

- Tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- En combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- En combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico:

- En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión

Página 442 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS \geq 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- **En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales \geq 1%.**

Nueva dosificación

Nueva dosificación asociada a la indicación propuesta:

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

La dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino es de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

La duración máxima del tratamiento con OPDIVO es hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años.

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo.

Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por 3.7%, disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.8%), disminución del apetito (2.8%), insuficiencia suprarrenal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más

comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 1 y 2 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECK/MTE-648

| Reacción adversa | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Náuseas | 65 | 4.2 | 22 | 0.6 | 56 | 2.6 |
| Constipación | 44 | 1.0 | 20 | 0.3 | 43 | 1.0 |
| Estomatitis ^a | 44 | 9 | 11 | 0.6 | 35 | 3.0 |
| Diarrea | 29 | 2.9 | 22 | 1.9 | 20 | 2.0 |
| Vómitos | 23 | 2.3 | 15 | 1.6 | 19 | 3.0 |
| Disfagia | 14 | 7 | 12 | 5 | 12 | 4.9 |
| Dolor abdominal ^b | 13 | 1.9 | 10 | 0.9 | 11 | 0.7 |
| Metabolismo y nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 51 | 7 | 17 | 4.0 | 50 | 6 |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^c | 47 | 3.5 | 28 | 2.5 | 41 | 4.9 |
| Pirexia ^d | 19 | 0.3 | 23 | 0.9 | 12 | 0.3 |
| Edema ^e | 16 | 0 | 7 | 0 | 13 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Neuropatía periférica ^f | 18 | 1.3 | 2.8 | 0 | 13 | 1.0 |
| Psiquiátricas | | | | | | |
| Insomnio | 16 | 0 | 8 | 0 | 10 | 0.3 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^g | 16 | 0.6 | 31 | 3.1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 17 | 0.9 | 3.6 | 0 |
| Alopecia | 10 | 0 | | | 11 | 0 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | | | |
| Tos ^h | 16 | 0.3 | 13 | 0.3 | 13 | 0.3 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Neumonía ⁱ | 13 | 5 | 14 | 8 | 10 | 2.6 |
| Endocrinas | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 7 | 0 | 14 | 0 | 0.3 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0.6 | 12 | 1.9 | 11 | 1.0 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^j | 11 | 0.3 | 14 | 0.6 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

- ^a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.
- ^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ^c Incluye astenia y malestar general.
- ^d Incluye fiebre asociada con el tumor.
- ^e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.
- ^f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.
- ^g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^h Incluye tos productiva.
- ⁱ Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.
- ^j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 81 | 21 | 52 | 7 | 66 | 14 |
| Linfopenia | 67 | 23 | 50 | 13 | 44 | 8 |
| Neutropenia | 61 | 18 | 13 | 1.3 | 48 | 13 |
| Leucopenia | 53 | 11 | | | 39 | 5 |
| Trombocitopenia | 43 | 3.3 | 12 | 1.0 | 29 | 2.8 |
| Química | | | | | | |
| Hiponatremia | 52 | 15 | 45 | 11 | 40 | 8 |
| Hipocalcemia | 43 | 3.0 | 32 | 0 | 23 | 0.7 |
| Aumento de creatinina | 41 | 2.3 | 15 | 0.7 | 31 | 0.7 |
| Hipomagnesemia | 35 | 1.7 | 15 | 0 | 25 | 1.8 |
| Hiperglucemia | 34 | 0 | 43 | 4.3 | 36 | 0.8 |
| Hiperpotasemia | 33 | 2.3 | 23 | 1.6 | 24 | 0.7 |
| Hipopotasemia | 29 | 9 | 19 | 5 | 17 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 1.3 | 31 | 3.3 | 15 | 0 |
| Aumento de AST | 23 | 3.3 | 39 | 6 | 11 | 1.4 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.3 | 33 | 6 | 8 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 18 | 0.4 | 15 | 1.2 | 7 | 0 |
| Hipercalcemia | 11 | 2.6 | 15 | 2.0 | 8 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

La Sala considera que el inserto y la IPP, deben ajustarse al presente concepto de acuerdo al numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y deben ser enviados para ser evaluados por la Sala mediante el trámite correspondiente.

Página 447 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.4.2.6. OPDIVO® 100 mg/10 mL

Expediente : 20091924
Radicado : 20221236747
Fecha : 17/11/2022
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición: Cada vial (10 ml) contiene 100 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti angiogénica previa.

Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico

Nivolumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS ≥ 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Opdivotm (Nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

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

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

Nuevas indicaciones

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino.

Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico

OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa. Carcinoma avanzado de células renales OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

OPDIVO® en combinación con quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irresecable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$.

Nueva dosificación

Nueva dosificación asociada a la indicación propuesta:

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

La dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino es de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

La duración máxima del tratamiento con OPDIVO es hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años.

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irsecable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo.

Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$

Página 451 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por 3.7%), disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.8%), disminución del apetito (2.8%), insuficiencia suprarrenal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 1 y 2 resumen las reacciones adversas y las anormalidades de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECK/MTE-648

| Reacción adversa | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Náuseas | 65 | 4.2 | 22 | 0.6 | 56 | 2.6 |
| Constipación | 44 | 1.0 | 20 | 0.3 | 43 | 1.0 |
| Estomatitis ^a | 44 | 9 | 11 | 0.6 | 35 | 3.0 |
| Diarrea | 29 | 2.9 | 22 | 1.9 | 20 | 2.0 |
| Yómitos | 23 | 2.3 | 15 | 1.6 | 19 | 3.0 |
| Dísfagia | 14 | 7 | 12 | 5 | 12 | 4.9 |
| Dolor abdominal ^b | 13 | 1.9 | 10 | 0.9 | 11 | 0.7 |
| Metabolismo y nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 51 | 7 | 17 | 4.0 | 50 | 6 |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^c | 47 | 3.5 | 28 | 2.5 | 41 | 4.9 |
| Pirexia ^d | 19 | 0.3 | 23 | 0.9 | 12 | 0.3 |
| Edema ^e | 16 | 0 | 7 | 0 | 13 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Neuropatía periférica ^f | 18 | 1.3 | 2.8 | 0 | 13 | 1.0 |
| Psiquiátricas | | | | | | |
| Insomnio | 16 | 0 | 8 | 0 | 10 | 0.3 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^g | 16 | 0.6 | 31 | 3.1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 17 | 0.9 | 3.6 | 0 |
| Alopecia | 10 | 0 | | | 11 | 0 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | | | |
| Tos ^h | 16 | 0.3 | 13 | 0.3 | 13 | 0.3 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Neumonía ⁱ | 13 | 5 | 14 | 8 | 10 | 2.6 |
| Endocrinas | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 7 | 0 | 14 | 0 | 0.3 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0.6 | 12 | 1.9 | 11 | 1.0 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^j | 11 | 0.3 | 14 | 0.6 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

^a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.

^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^c Incluye astenia y malestar general.

^d Incluye fiebre asociada con el tumor.

^e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.

- ^f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.
- ^g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^h Incluye tos productiva.
- ⁱ Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.
- ^j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 81 | 21 | 52 | 7 | 66 | 14 |
| Linfopenia | 67 | 23 | 50 | 13 | 44 | 8 |
| Neutropenia | 61 | 18 | 13 | 1.3 | 48 | 13 |
| Leucopenia | 53 | 11 | | | 39 | 5 |
| Trombocitopenia | 43 | 3.3 | 12 | 1.0 | 29 | 2.8 |
| Química | | | | | | |
| Hiponatremia | 52 | 15 | 45 | 11 | 40 | 8 |
| Hipocalcemia | 43 | 3.0 | 32 | 0 | 23 | 0.7 |
| Aumento de creatinina | 41 | 2.3 | 15 | 0.7 | 31 | 0.7 |
| Hipomagnesemia | 35 | 1.7 | 15 | 0 | 25 | 1.8 |
| Hiperglucemia | 34 | 0 | 43 | 4.3 | 36 | 0.8 |
| Hiperpotasemia | 33 | 2.3 | 23 | 1.6 | 24 | 0.7 |
| Hipopotasemia | 29 | 9 | 19 | 5 | 17 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 1.3 | 31 | 3.3 | 15 | 0 |
| Aumento de AST | 23 | 3.3 | 39 | 6 | 11 | 1.4 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.3 | 33 | 6 | 8 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 18 | 0.4 | 15 | 1.2 | 7 | 0 |
| Hipercalcemia | 11 | 2.6 | 15 | 2.0 | 8 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221236747 se solicita evaluación de modificación de indicaciones, dosificación y reacciones adversas para nivolumab vial de 10 mL que contiene 100 mg (Opdivo MR). La principal modificación es la adición de la indicación “*Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE): Nivolumab en combinación con*”

Página 455 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales $\geq 1\%$ ”.

Como soporte clínico principal presenta el ensayo NCT03143153 (CHECKMATE-648) el cual es aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en curso, que incluye 936 pacientes con CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo. Los pacientes se distribuyeron así: 310 pacientes recibieron Nivolumab 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas); 322 recibieron 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas; y 304 recibieron 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Al punto de corte (enero 18 de 2021) como resultados de interés para el trámite de la referencia se encontró que en los pacientes con expresión PD-L1 de 1 o mayor, la SG fue significativamente mayor con nivolumab más quimioterapia en comparación con quimioterapia sola, con una mediana de 15.4 meses (IC95%, 11.9 a 19.5) y de 9.1 meses (IC 95%, 7.7 a 10.0), HR de 0.54 (IC 99.5%, 0.37 a 0.80), P <0.001. El porcentaje de pacientes vivos a 12 meses fue de 58% y 37%, respectivamente.

Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en más de 2% de los pacientes que recibieron nivolumab con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). En el grupo general, sin tener en cuenta grado de expresión de PDL-1, se presentaron eventos adversos grados 3-4 en 47% de quienes recibieron nivolumab más quimioterapia en comparación con 36% de quienes solo recibieron quimioterapia, también se presentaron más alteraciones de laboratorio grado 3-4 en quienes recibieron nivolumab más quimioterapia, sin embargo, las evaluaciones de calidad de vida no mostraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes.

Con base en lo anterior, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo de nivolumab+quimioterapia en pacientes con *Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)* es favorable y recomienda aprobar los siguientes puntos:

Indicaciones:

Indicaciones:

Nivolumab (Opdivo®) está indicado en:

Página 456 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas (NSCLC):

- Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.
- En combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Melanoma:

- Como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.
- Tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de células renales (RCC):

- Tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.
- En combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.
- En combinación con cabozantinib, está indicado para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC, por sus siglas en inglés).

Cáncer de Cabeza y Cuello (HNSCC):

- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Adenocarcinoma gástrico, de la unión gastroesofágica o esofágico:

- En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma gástrico, de la unión

Página 457 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

gastroesofágica o esofágico, avanzado o metastásico en pacientes adultos cuyos tumores son HER2 negativo y expresan PD-L1 con un CPS \geq 5 (CPS, siglas en inglés de Puntuación Combinada Positiva).

Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

- **En combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastásico con expresión de PD-L1 en células tumorales \geq 1%.**

Nueva dosificación

Nueva dosificación asociada a la indicación propuesta:

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE)

La dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE) en combinación con un régimen de quimioterapia que contiene fluoropirimidina y platino es de 240 mg de nivolumab cada 2 semanas o 480 mg de nivolumab cada 4 semanas.

La duración máxima del tratamiento con OPDIVO es hasta la progresión de la enfermedad, una toxicidad inaceptable o por hasta 2 años.

Nuevas reacciones adversas

Tratamiento del Carcinoma de células escamosas de esófago (CCEE):

La seguridad de OPDIVO en combinación con quimioterapia o en combinación con ipilimumab se evaluó en el CHECKMATE-648, un ensayo aleatorizado, con control activo, multicéntrico, abierto, en pacientes con CCEE irreseccable avanzado, recurrente o metastásico, sin tratamiento previo.

Los pacientes recibieron uno de los siguientes tratamientos:

- OPDIVO 240 mg los días 1 y 15, 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).
- OPDIVO 3 mg/kg cada 2 semanas en combinación con ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas.
- 5-FU (fluorouracilo) 800 mg/m²/día por vía intravenosa los días 1 a 5 (durante 5 días) y cisplatino 80 mg/m² por vía intravenosa el día 1 (de un ciclo de 4 semanas).

Entre los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia, la mediana de duración de tratamiento fue de 5.7 meses (rango: 0.1 a 30.6 meses). Entre los pacientes que recibieron OPDIVO e ipilimumab, la mediana de duración de tratamiento fue de 2.8 meses (rango: 0 a 24 meses).

Se produjeron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia, y en el 69% de los pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab. Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con quimioterapia fueron neumonía (11%), disfagia (7%), estenosis esofágica (2.9%), insuficiencia renal aguda (2.9%) y pirexia (2.3%). Las reacciones adversas serias más frecuentes notificadas en $\geq 2\%$ de los pacientes que recibieron OPDIVO con ipilimumab fueron neumonía (10%), pirexia (4.3%), neumonitis (4%), neumonía por 3.7%, disfagia (3.7%), función hepática anormal (2.8%), disminución del apetito (2.8%), insuficiencia suprarrenal (2.5%) y deshidratación (2.5%).

Se produjeron reacciones adversas mortales en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con quimioterapia; estas incluyeron neumonitis, neumatosis intestinal, neumonía e insuficiencia renal aguda, y en 5 (1.6%) pacientes que recibieron OPDIVO en combinación con ipilimumab; estas incluyeron neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, embolia pulmonar y síndrome de distrés respiratorio agudo.

OPDIVO y/o la quimioterapia se discontinuaron en el 39% de los pacientes y se retrasaron en el 71% de los pacientes debido a una reacción adversa. OPDIVO y/o ipilimumab se discontinuaron en el 23% de los pacientes y se retrasaron en el 46% de los pacientes debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con quimioterapia fueron náuseas, disminución del apetito, fatiga, constipación, estomatitis, diarrea y vómitos. Las reacciones adversas más

comunes informadas en $\geq 20\%$ de los pacientes tratados con OPDIVO en combinación con ipilimumab fueron sarpullido, fatiga, pirexia, náuseas, diarrea y constipación.

Las Tablas 1 y 2 resumen las reacciones adversas y las anomalías de laboratorio, respectivamente, en el CHECKMATE-648.

Tabla 1: Reacciones adversas en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECK/MTE-648

| Reacción adversa | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|--|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) | Todos los grados (%) | Grados 3-4 (%) |
| Gastrointestinales | | | | | | |
| Náuseas | 65 | 4.2 | 22 | 0.6 | 56 | 2.6 |
| Constipación | 44 | 1.0 | 20 | 0.3 | 43 | 1.0 |
| Estomatitis ^a | 44 | 9 | 11 | 0.6 | 35 | 3.0 |
| Diarrea | 29 | 2.9 | 22 | 1.9 | 20 | 2.0 |
| Vómitos | 23 | 2.3 | 15 | 1.6 | 19 | 3.0 |
| Disfagia | 14 | 7 | 12 | 5 | 12 | 4.9 |
| Dolor abdominal ^b | 13 | 1.9 | 10 | 0.9 | 11 | 0.7 |
| Metabolismo y nutrición | | | | | | |
| Disminución del apetito | 51 | 7 | 17 | 4.0 | 50 | 6 |
| Generales | | | | | | |
| Fatiga ^c | 47 | 3.5 | 28 | 2.5 | 41 | 4.9 |
| Pirexia ^d | 19 | 0.3 | 23 | 0.9 | 12 | 0.3 |
| Edema ^e | 16 | 0 | 7 | 0 | 13 | 0 |
| Sistema nervioso | | | | | | |
| Neuropatía periférica ^f | 18 | 1.3 | 2.8 | 0 | 13 | 1.0 |
| Psiquiátricas | | | | | | |
| Insomnio | 16 | 0 | 8 | 0 | 10 | 0.3 |
| Piel y tejido subcutáneo | | | | | | |
| Erupción ^g | 16 | 0.6 | 31 | 3.1 | 7 | 0 |
| Prurito | 11 | 0 | 17 | 0.9 | 3.6 | 0 |
| Alopecia | 10 | 0 | | | 11 | 0 |
| Respiratorias, torácicas y mediastínicas | | | | | | |
| Tos ^h | 16 | 0.3 | 13 | 0.3 | 13 | 0.3 |
| Infecciones e infestaciones | | | | | | |
| Neumonía ⁱ | 13 | 5 | 14 | 8 | 10 | 2.6 |
| Endocrinas | | | | | | |
| Hipotiroidismo | 7 | 0 | 14 | 0 | 0.3 | 0 |
| Investigaciones | | | | | | |
| Disminución de peso | 12 | 0.6 | 12 | 1.9 | 11 | 1.0 |
| Musculoesqueléticas y del tejido conjuntivo | | | | | | |
| Dolor musculoesquelético ^j | 11 | 0.3 | 14 | 0.6 | 8 | 0.3 |

La toxicidad se calificó según los criterios CTCAE del NCI v4.

- ^a Incluye úlcera aftosa, ulceración de la boca e inflamación de mucosas.
- ^b Incluye malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.
- ^c Incluye astenia y malestar general.
- ^d Incluye fiebre asociada con el tumor.
- ^e Incluye inflamación, edema generalizado, edema periférico e inflamación periférica.
- ^f Incluye hiperestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitivomotora periférica y neuropatía sensitiva periférica.
- ^g Incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis alérgica, dermatitis ampollosa, erupción medicamentosa, erupción exfoliativa, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción macular, erupción máculopapular, erupción papular y erupción prurítica.
- ^h Incluye tos productiva.
- ⁱ Incluye neumonía organizada, neumonía bacteriana y neumonía por *Pseudomonas*.
- ^j Incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor de pecho musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor de extremidades y dolor espinal.

Tabla 2: Valores de laboratorio que empeoraron desde la condición basal^a en $\geq 10\%$ de los pacientes - CHECKMATE-648

| Anormalidad de laboratorio | OPDIVO con cisplatino y 5-FU (n=310) | | OPDIVO e ipilimumab (n=322) | | Cisplatino y 5-FU (n=304) | |
|-------------------------------|--------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------|---------------------------|----------------|
| | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) | Grados 1-4 (%) | Grados 3-4 (%) |
| Hematología | | | | | | |
| Anemia | 81 | 21 | 52 | 7 | 66 | 14 |
| Linfopenia | 67 | 23 | 50 | 13 | 44 | 8 |
| Neutropenia | 61 | 18 | 13 | 1.3 | 48 | 13 |
| Leucopenia | 53 | 11 | | | 39 | 5 |
| Trombocitopenia | 43 | 3.3 | 12 | 1.0 | 29 | 2.8 |
| Química | | | | | | |
| Hiponatremia | 52 | 15 | 45 | 11 | 40 | 8 |
| Hipocalcemia | 43 | 3.0 | 32 | 0 | 23 | 0.7 |
| Aumento de creatinina | 41 | 2.3 | 15 | 0.7 | 31 | 0.7 |
| Hipomagnesemia | 35 | 1.7 | 15 | 0 | 25 | 1.8 |
| Hiperglucemia | 34 | 0 | 43 | 4.3 | 36 | 0.8 |
| Hiperpotasemia | 33 | 2.3 | 23 | 1.6 | 24 | 0.7 |
| Hipopotasemia | 29 | 9 | 19 | 5 | 17 | 6 |
| Aumento de fosfatasa alcalina | 26 | 1.3 | 31 | 3.3 | 15 | 0 |
| Aumento de AST | 23 | 3.3 | 39 | 6 | 11 | 1.4 |
| Aumento de ALT | 23 | 2.3 | 33 | 6 | 8 | 0.7 |
| Hipoglucemia | 18 | 0.4 | 15 | 1.2 | 7 | 0 |
| Hipercalcemia | 11 | 2.6 | 15 | 2.0 | 8 | 0 |

^a La incidencia de cada análisis se basa en el número de pacientes que tuvieron disponible una medición de laboratorio basal y al menos una durante el estudio: grupo de OPDIVO con cisplatino y 5-FU (rango: 60 a 305 pacientes), grupo de OPDIVO e ipilimumab (rango: 59 a 307 pacientes) o grupo cisplatino y 5-FU (rango: 56 a 283 pacientes).

La Sala considera que el inserto y la IPP, deben ajustarse al presente concepto de acuerdo al numeral 6. Lineamientos para la elaboración y armonización de insertos/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044 y deben ser enviados para ser evaluados por la Sala mediante el trámite correspondiente.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. VSIQQ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20176806
Radicado : 20211196469 / 20221230675
Fecha : 4/11/2022
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 120 mg de Brolocizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Brolocizumab 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.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022007647 emitido mediante Acta No. 06 de 2022 numeral 3.5.3. SEMNNIMB, 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 contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto e IPP versión 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021-PSB/GLC-1237-s allegado mediante radicado 20221230675
- Declaración sucinta versión 1.6 allegada mediante radicado 20221230675

Página 463 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

Vsiqq 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).

Se debe interrumpir el tratamiento con Brolocizumab si los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Brolocizumab 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.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Página 464 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Modo de administración

Visqq 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). Como medida preventiva, 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. Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular.

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).

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).

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Pacientes con infecciones oculares o perioculares confirmadas o con sospecha de éstas.
- Pacientes con inflamación intraocular activa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática y desprendimiento de retina. Siempre que se administre Vsiqq 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 Vsiqq. Estas reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario pueden aparecer tras la primera inyección intravítrea. En los pacientes que las presenten deberá suspenderse el tratamiento con Vsiqq. Los pacientes en tratamiento con Vsiqq que presenten una inflamación intraocular corren el riesgo de sufrir una vasculitis retiniana, una oclusión vascular retiniana o ambas, por lo que deben ser objeto de una vigilancia estrecha.

En pacientes que desarrollen estos acontecimientos, se debe interrumpir el tratamiento con Vsiqq 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.

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 siguientes a la inyección intravítrea, con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incluyendo brolocizumab. Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Vsiqq 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 brolocizumab administrado en ambos ojos simultáneamente.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, existe la posibilidad de inmunogenicidad con brolocizumab. 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.

Uso concomitante con otros anti-VEGF

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Vsiqq con otros medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo. Brolocizumab 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 fóvea, 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 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”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vsiqq 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.

Nuevas reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con brolocizumab; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

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 sayos clínicos y experiencia poscomercialización

| 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 |
| Lagrimeo 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 | No conocida |
| Vasculitis retiniana | No conocida |

Descripción de reacciones adversas de seleccionadas

Inflamación intraocular

Según los estudios clínicos, los eventos adversos relacionados con la inflamación intraocular, incluidas la vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, se notificaron con más frecuencia entre las mujeres tratadas con Vsiqq que entre los varones (p. ej., el 5,3% de mujeres frente al 3,2% de varones en los estudios HAWK y HARRIER).

Los resultados de un análisis retrospectivo de datos de la vida real en pacientes con DMAEn, a los que se evaluó hasta 6 meses después del inicio del tratamiento con Vsiqq, indican que los pacientes con antecedentes médicos de inflamación intraocular u oclusión vascular retiniana que se produjeron en el año anterior al tratamiento con Vsiqq eran más propensos a presentar eventos similares tras la inyección del fármaco en comparación con los pacientes con DMAEn sin tales antecedentes.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vsiqq. Después de administrar Vsiqq 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. Los anticuerpos antibrolocizumab no se relacionaron con un impacto en la eficacia clínica. La vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, por lo general en presencia de inflamación intraocular, son eventos adversos mediados por el sistema inmunitario que guardan relación con la exposición a Vsiqq. Esta respuesta de anticuerpos surgida durante el tratamiento puede aparecer tras la primera inyección intravítrea.

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.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicados 20211196469 / 20221230675 el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022007647 emitido mediante Acta No. 06 de 2022 numeral 3.5.3. en relación con la evaluación de modificación de dosificación / grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones, inserto, información para prescribir (IPP) versión 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021-PSB/GLC-1237-s y Declaración sucinta versión 1.6.

En su respuesta el interesado señala que algunos de los textos solicitados por la Sala ya estaban incluidos, aclara que su propuesta de información está alineada con lo conceptualizado previamente (Acta 17 de 2021 numeral 3.5.5) y aclara que la nueva solicitud adiciona un par de textos y solicita aclarar el Acta 6 de 2022 para mantener los textos del Acta 17 de 2021 numeral 3.5.5 con algunos ajustes adicionales, La Sala considera que el interesado da respuesta satisfactoria al Auto y recomienda aprobar las modificaciones solicitadas por el interesado.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

Vsiqq 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).

Se debe interrumpir el tratamiento con Brolocizumab si los parámetros visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Brolocizumab 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.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

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

Modo de administración

Visqq 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). Como medida preventiva, 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. Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular.

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).

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).

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Pacientes con infecciones oculares o perioculares confirmadas o con sospecha de éstas.
- Pacientes con inflamación intraocular activa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y/u oclusión vascular retiniana

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, catarata traumática y desprendimiento de retina. Siempre que se administre Vsiqq 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 Vsiqq. Estas reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario pueden aparecer tras la primera inyección intravítrea. En los pacientes que las presenten deberá suspenderse el tratamiento con Vsiqq. Los pacientes en tratamiento con Vsiqq que presenten una inflamación intraocular corren el riesgo de sufrir una vasculitis retiniana, una oclusión vascular retiniana o ambas, por lo que deben ser objeto de una vigilancia estrecha.

En pacientes que desarrollen estos acontecimientos, se debe interrumpir el tratamiento con Vsiqq 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.

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 siguientes a la inyección intravítrea, con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), incluyendo brolocizumab. Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar Vsiqq 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 brolocizumab administrado en ambos ojos simultáneamente.

Inmunogenicidad

Dado que se trata de una proteína terapéutica, existe la posibilidad de inmunogenicidad con brolocizumab. 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.

Uso concomitante con otros anti-VEGF

No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de Vsiqq con otros medicamentos anti-VEGF en el mismo ojo. Brolocizumab 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 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 estadíos 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”.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vsiqq 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.

Nuevas reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III HAWK y HARRIER, la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con brolocizumab; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

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 sayos clínicos y experiencia poscomercialización

| 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 |
| Lagrimeo 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 | No conocida |
| Vasculitis retiniana | No conocida |

Descripción de reacciones adversas de seleccionadas

Inflamación intraocular

Según los estudios clínicos, los eventos adversos relacionados con la inflamación intraocular, incluidas la vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, se notificaron con más frecuencia entre las mujeres tratadas con Vsiqq que entre los varones (p. ej., el 5,3% de mujeres frente al 3,2% de varones en los estudios HAWK y HARRIER).

Los resultados de un análisis retrospectivo de datos de la vida real en pacientes con DMAEn, a los que se evaluó hasta 6 meses después del inicio del tratamiento con Vsiqq, indican que los pacientes con antecedentes médicos de inflamación intraocular u oclusión vascular retiniana que se produjeron en el año anterior al tratamiento con Vsiqq eran más propensos a presentar eventos similares tras la inyección del fármaco en comparación con los pacientes con DMAEn sin tales antecedentes.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vsiqq. Después de administrar Vsiqq 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. Los anticuerpos antibrolucizumab no se relacionaron con un impacto en la eficacia clínica. La vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, por lo general en presencia de inflamación intraocular, son eventos adversos mediados por el sistema inmunitario que guardan relación con la exposición a Vsiqq. Esta respuesta de anticuerpos surgida durante el tratamiento puede aparecer tras la primera inyección intravítrea.

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.

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones

La Sala recomienda aprobar el IPP versión 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021-PSB/GLC-1237-s allegado mediante radicado 20221230675

Respecto a la Declaración sucinta versión 1.6 allegada mediante radicado 20221230675 la Sala no se pronuncia, dado que no es un documento definido en el numeral 6.LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN Y ARMONIZACIÓN DE INSERTOS/IPP de la “GUIA PARA LA PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”- Código: ASS-RSA-GU044

3.6. MODIFICACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS POR CAMBIOS NORMATIVOS

3.6.1. BERIGLOBINA-P

Expediente : 49642
Radicado : 20211065526 / 20221203320
Fecha : 08/09/2022
Interesado : CSL Behring Colombia SAS

Composición:

Cada ml contiene 160 mg de Inmunoglobulina humana normal (pureza mínima del 95%)

Página 481 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Indicaciones para la administración subcutánea (IgSC)

La terapia de reemplazo en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con la producción de anticuerpos alterada.
- Hipogammaglobulinemia e infecciones bacterianas recurrentes en pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), en los que los antibióticos profilácticos no han funcionado o están contraindicados.
- Infecciones bacterianas recurrentes e hipogammaglobulinemia en pacientes con mieloma múltiple (MM).
- Hipogammaglobulinemia en pacientes pre y post trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Indicaciones para la administración intramuscular (IgIM)

Profilaxis de la Hepatitis A

En adultos, niños y adolescentes (0-18 años):

- Profilaxis de pre-exposición, preferiblemente en combinación con vacunación, en individuos no vacunados que se desplacen en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A.
- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición al virus de la Hepatitis A (HAV).

También se deben tener en cuenta otras guías oficiales sobre el uso adecuado en la profilaxis de la hepatitis A.

Para la profilaxis de la hepatitis A a largo plazo, se recomienda la vacunación.

Tratamiento de mucositis radiogénica.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

BERIGLOBINA P no debe ser administrado intravascularmente.

Tampoco se debe administrar intramuscularmente en casos de trombocitopenia grave y otros trastornos de la homeostasis.

Precauciones y advertencias:

Si BERIGLOBINA P se administra accidentalmente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían desarrollar un shock.

La velocidad de perfusión recomendada, debe seguirse rigurosamente. Los pacientes deben ser estrechamente monitorizados y observados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión.

Ciertas reacciones adversas pueden aparecer muy frecuentemente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez, o raramente, cuando se cambia de inmunoglobulina humana normal o cuando ha pasado un intervalo largo de tiempo desde la infusión previa.

Las complicaciones potenciales asociadas con la administración subcutánea a menudo se pueden evitar por:

- Inyectar inicialmente el producto lentamente (10 ml/h)

Garantizar que los pacientes son monitorizados cuidadosamente para cualquier reacción adversa durante todo el periodo de perfusión. En particular, pacientes no tratados previamente con inmunoglobulina humana normal, pacientes que pasaron de un producto alternativo o cuando no se administra a intervalos regulares, deben ser monitorizados durante la primera perfusión y durante la primera hora después de la primera perfusión, a fin de detectar potenciales signos adversos.

El resto de pacientes deben ser observados durante al menos 20 minutos después de la administración.

En caso de reacciones adversas, debe reducirse la tasa de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento requerido depende de la naturaleza y gravedad de la reacción adversa.

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

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas verdaderas son raras. Pueden ocurrir particularmente en pacientes con anticuerpos anti-IgA que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA, en los que el tratamiento con productos de IgG subcutáneas sigue siendo la única opción, deben ser tratados con BERIGLOBINA P sólo bajo estricta supervisión médica.

En raras ocasiones, la inmunoglobulina humana normal puede inducir una caída de la presión sanguínea con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos anteriores con inmunoglobulina humana normal.

Tromboembolismo

El uso de inmunoglobulinas se ha asociado con eventos tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Los pacientes deben ser hidratados suficientemente antes de usar inmunoglobulinas. Se debe tener precaución en pacientes con factores de riesgo preexistentes para eventos trombóticos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos vasculares, pacientes con trombofilia adquirida o heredada, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes hipovolémicos graves, pacientes con enfermedades que incrementen la viscosidad de la sangre).

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas de eventos tromboembólicos incluyendo falta de aliento, dolor e hinchazón de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor en el pecho y así como de que contacten con su médico inmediatamente después de la aparición de los síntomas.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se ha notificado el síndrome de meningitis aséptica en asociación con el tratamiento con inmunoglobulina subcutánea; los síntomas comienzan generalmente dentro de varias horas a 2 días después del tratamiento. La suspensión del tratamiento con inmunoglobulina puede dar lugar a la remisión de SMA dentro de varios días, sin secuelas.

Se debe informar a los pacientes acerca de los primeros síntomas que pueden abarcar dolor de cabeza severo, rigidez en el cuello, somnolencia, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

Información importante sobre algunos de los componentes de BERIGLOBINA P.

Este medicamento contiene hasta 110 mg (4,78 mmol) de sodio por dosis (75 kg de peso corporal) si se administra la dosis diaria máxima (11,25 g = 70,3 ml). Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencia en pruebas serológicas

Después de la inyección de inmunoglobulina, el incremento transitorio de varios anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede dar lugar a falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, por ejemplo, A, B, D puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos eritrocitarios, por ejemplo la prueba directa de antiglobulina (prueba DAT, test de Coombs directo).

Agentes Transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, análisis individuales de las donaciones y los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se aplica a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces frente a virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC), así como frente a los virus no encapsulados virus hepatitis A (VHA) y los virus parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de hepatitis A o parvovirus B19 con las inmunoglobulinas y se asume asimismo que el contenido en anticuerpos constituye una importante contribución a la seguridad vírica.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre BERIGLOBINA P, se registre el nombre y el número de lote del medicamento para mantener un seguimiento entre el paciente y el lote del producto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones adversas tales como escalofríos, dolor de cabeza, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión y dolor moderado en la parte baja de la espalda.

Raramente, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar una disminución repentina de la presión arterial y, en casos aislados, un shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a una administración previa.

Pueden ocurrir con frecuencia reacciones locales en el lugar de la inyección: inflamación, dolor, eritema, induración, calor, prurito, moretones y sarpullidos.

Tabla de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación sigue la clasificación por grupos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de Término Preferente).

La categorización de la frecuencia se ha aplicado a las reacciones adversas recogidas en los ensayos clínicos. Sin embargo, para las reacciones adversas recogidas de la experiencia post-comercialización no siempre es posible estimar de manera fiable la frecuencia ya que son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto. A estas reacciones se les ha asignado la frecuencia “no conocida”.

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Frecuencia de Reacciones Adversas (RA) con BERIGLOBINA P:

| Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC) | Reacción Adversa | Frecuencia (administración s.c.) | Frecuencia (administración i.m.) |
|--|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad (incluyendo disminución de la presión arterial) | Frecuente [‡] | No conocida |
| | Shock anafiláctico/reacción anafiláctica (incluyendo disnea, reacción cutánea) | No conocida | No conocida |
| Sistema nervioso | Dolor de cabeza | Frecuente [‡] | Frecuente [‡] |
| | Sincope, mareo | Frecuente [‡] | No conocida |
| Trastornos cardiacos | Trastorno cardiovascular [†] | No conocida | No conocida |
| Trastornos vasculares | Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) | No conocida | (---) |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Broncoespasmo | Frecuente [‡] | No conocida |
| Trastornos gastrointestinales | Náuseas, vómitos | No conocida | No conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Erupción | Frecuente [‡] | No conocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor de espalda [§] | Frecuente [‡] | No conocida |
| | Artralgia | No conocida | No conocida |

| Clasificación de órganos y sistemas MedDRA (SOC) | Reacción Adversa | Frecuencia (administración s.c.) | Frecuencia (administración i.m.) |
|---|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Dolor en la zona de inyección [§] | Muy frecuente | Muy frecuente |
| | Hinchazón de la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, induración de la zona de inyección, calor en el lugar de inyección, prurito en la zona de inyección, cardenales en la zona de inyección y erupción en la zona de inyección [§] | Muy frecuente | No conocida |
| | Urticaria en la zona de inyección [†] | (---) | No conocida |
| | Pirexia | Frecuente [‡] | Frecuente [‡] |
| | Escalofríos, malestar general | Frecuente [‡] | No conocida |

[‡] Reportado en casos aislados de ensayos clínicos.

[†] Trastorno cardiovascular, en particular si el producto ha sido inyectado por vía intravascular de forma involuntaria.

^{||} Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

[§] En un estudio clínico con administración s.c frecuente, las reacciones locales en la zona de inyección (incluyendo dolor, hinchazón, eritema, calor, prurito, cardenales, erupción) disminuyeron muy rápidamente con las diez primeras perfusiones, cuando los pacientes se acostumbraron a la forma de tratamiento s.c.

[†] Urticaria en el sitio de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Urticaria en el lugar de inyección solamente se ha observado con la administración i.m.

Tromboembolismo (incluyendo infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) se ha observado solamente en asociación con la terapia de sustitución s.c.

Población pediátrica

Se espera que la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en niños sea la misma que en adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>

Interacciones:

Vacunas con virus vivos atenuados

La administración de inmunoglobulinas puede disminuir, durante un período de al menos 6 semanas hasta 3 meses, la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados como sarampión, rubéola, paperas y varicela.

Tras la administración de este medicamento, debe transcurrir un intervalo de al menos 3 meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados.

En el caso del sarampión, esta disminución puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, los pacientes que recibieron la vacuna contra el sarampión deben comprobar el estado de sus anticuerpos.

Población pediátrica

Las interacciones enumeradas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La terapia de reemplazo debe ser iniciada y controlada bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la inmunodeficiencia.

Posología

La dosis y el régimen de dosificación dependen de la indicación.

Terapia de reemplazo

El producto debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de reemplazo, la dosis puede tener que ser individualizada para cada paciente según la respuesta clínica y farmacocinética de la dosis. Los siguientes regímenes de dosis se dan como una guía.

El régimen de dosis debe alcanzar un nivel valle de IgG (medido antes de la próxima infusión) de por lo menos 5 a 6 g / l y estar dentro del intervalo de referencia de suero IgG para la edad. Puede ser necesaria una dosis de carga de al menos 0,2 a 0,5 g / kg (1.3 a 3.1 ml / kg) por peso corporal. Puede ser necesario dividir durante varios días, con una dosis diaria máxima de 0,1 a 0,15 g / kg.

Una vez se han alcanzado los niveles de IgG en el estado estacionario, las dosis de mantenimiento se administran a intervalos repetidos (aproximadamente una vez por semana) para llegar a una dosis mensual acumulada del orden de 0,4-0,8 g / kg. Cada dosis individual puede ser inyectada en diferentes sitios anatómicos.

Los niveles mínimos deben ser medidos y evaluados en conjunto con la incidencia de la infección. Para reducir la tasa de infección, puede ser necesario aumentar la dosis y el objetivo para los niveles valle más altos.

Profilaxis de la hepatitis A

El producto se administra por vía intramuscular.

Para lograr un nivel de protección mínima de 10 mIU/ml con IgM con un contenido mínimo de anticuerpos VHA de 100 UI/ml, se recomienda la siguiente dosis:

- La profilaxis de pre-exposición en individuos no vacunados que se desplazaran en menos de 2 semanas a áreas de riesgo de Hepatitis A (profilaxis a corto plazo):
Para estancias en áreas endémicas durante menos de tres meses: 0,17 ml/kg de peso corporal (administrada preferiblemente en combinación con la vacunación)

- Profilaxis de post-exposición en individuos no vacunados durante las 2 semanas posteriores a la exposición: 0,17 ml/kg de peso corporal.

Terapia de mucosis radiogénica

El producto se administra por vía intramuscular.

Inicialmente 10 ml (1600 mg), después 2 días 5 ml (800 mg) y después 2 días más otra vez 5 ml (800mg).

El tratamiento se puede repetir tantas veces como sea necesario.

Población pediátrica:

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente a la de los adultos, debido a que la posología para cada indicación viene dada por el peso corporal y ajustado a la evolución clínica en indicaciones de terapia de sustitución.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022000398 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, 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 versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Inserto versión H3601 G95 del CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Declaración sucinta Basado en CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526
- Instructivo de uso Basado en CCDS de 22 de junio de 2015 allegado mediante radicado No. 20211065526

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza dado que el interesado allegó alcance mediante radicado 20221246573 del 25/11/2022.

3.6.2. PRIVIGEN 10% (5G/50 ML)

Expediente : 20014504
Radicado : 20211108727 / 20221231300
Fecha : 08/11/2022
Interesado : Csl Behring Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ampolla de 50 ml contiene 5 g 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).
- 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 .

Página 492 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada 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 inmutafinidad (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 mm^3 , 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

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

Página 495 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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 aglutinina 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.

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV .

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

- Tabla de las reacciones adversas

Se realizaron siete ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro ensayo clínico incluyó a 11 pacientes con IDP en Japón. Dos estudios de PTI se realizaron con 57 pacientes cada uno. Dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente. La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los siete ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los siete ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

| Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC) | Reacción adversa | Frecuencia por paciente | Frecuencia por perfusión |
|--|--|-------------------------|--------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Meningitis aséptica | Poco frecuentes | Raras |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) ^β , leucopenia | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Anisocitosis (incluyendo microcitosis) | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| | Trombocitosis | | Raras |
| | Recuento de neutrófilos disminuido | No conocida | No conocida |
| Trastorno del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Choque anafiláctico | No conocida | No conocida |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional) | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Mareos (incluyendo vértigo) | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Somnolencia | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| | Temblores | | Raras |
| Trastornos cardíacos | Palpitaciones, taquicardia | Poco frecuentes | Raras |
| Trastornos vasculares | Hipertensión, rubefacción (incluyendo acoloramiento, 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 |

| 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 hepato biliares | 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 |

01 de 549

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.

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:

| 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

Página 506 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, pues ésta viene determinada en cada indicación por el peso corporal y se ajusta a los resultados clínicos de las condiciones mencionadas anteriormente.

- Insuficiencia hepática

No hay evidencia disponible para requerir un ajuste de dosis.

- Insuficiencia renal

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

- Población de edad avanzada

Ningún ajuste de dosis a menos que esté clínicamente justificado.

Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2022006187 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, 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 encuentra que mediante radicados 20211108727 / 20221231300 el interesado presenta respuesta al Auto No. 2022006187 emitido mediante Acta No. 17 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, en relación con la solicitud de Evaluación farmacológica, Inserto versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211108727, Información para

Página 507 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prescribir versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211108727, Declaración sucinta Basada en CCDSV7.0_CCDSV8.0 allegado mediante radicado No. 20211108727 y dado que presenta respuesta satisfactoria la Sala recomienda continuar con el proceso de renovación 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, y recomienda aprobar la información farmacológica así:

Composición:

Cada ampolla de 50 ml contiene 5 g 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).
- 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:

Página 508 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNINMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad al principio activo (inmunoglobulinas humanas) o a alguno de los excipientes .

Pacientes con deficiencia selectiva de IgA que desarrollaron anticuerpos contra IgA, ya que la administración de un producto que contiene IgA puede provocar anafilaxia.

Pacientes con hiperprolinemia tipo I o II.

Precauciones y advertencias:

- **Trazabilidad**

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Algunas reacciones adversas graves pueden estar relacionadas con la velocidad de perfusión. La velocidad de perfusión recomendada 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

Página 510 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

productivo de Privigen incluye una etapa de cromatografía de inmutafinidad (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**

Página 511 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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**

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.

Reacciones adversas:

- Resumen del perfil de seguridad

En relación con la administración intravenosa de inmunoglobulina humana pueden producirse, en ocasiones, reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareos, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, hipotensión arterial y lumbalgia moderada.

En casos muy infrecuentes, las inmunoglobulinas humanas normales pueden causar un descenso súbito de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso cuando el paciente no ha mostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica reversible y casos muy infrecuentes de reacciones cutáneas transitorias (incluido lupus eritematoso cutáneo; frecuencia no conocida).

Se han observado reacciones hemolíticas reversibles, especialmente entre pacientes de los grupos sanguíneos A, B y AB en el tratamiento inmunomodulatorio. En raras ocasiones se podría desarrollar anemia hemolítica que precise transfusión tras el tratamiento con altas dosis de IgIV .

Se ha observado un aumento de la concentración sérica de creatinina, insuficiencia renal aguda o ambas.

Muy infrecuentes: Lesión pulmonar aguda producida por transfusión (TRALI) y reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda.

- Tabla de las reacciones adversas

Se realizaron siete ensayos clínicos con Privigen, los cuales incluyeron pacientes con IDP, PTI y PDIC. En el ensayo pivotal de inmunodeficiencia primaria, 80 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. De estos, 72 completaron los 12 meses de tratamiento. En el estudio de extensión de inmunodeficiencia primaria, 55 pacientes fueron incluidos y tratados con Privigen. Otro ensayo clínico incluyó a 11 pacientes con IDP en Japón. Dos estudios de PTI se realizaron con 57 pacientes cada uno. Dos estudios PDIC se realizaron con 28 y 207 pacientes, respectivamente.

La mayor parte de las reacciones adversas (RA) observadas en los siete ensayos clínicos fueron de naturaleza leve a moderada.

La tabla siguiente muestra un resumen de las RA observadas en los siete ensayos clínicos, clasificadas de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC), Nivel de Término Preferido (PT) y frecuencia.

Las frecuencias se evaluaron según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Para las notificaciones de RA espontáneas de poscomercialización, la frecuencia se clasifica como no conocida.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia.

| Sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC) | Reacción adversa | Frecuencia por paciente | Frecuencia por perfusión |
|--|--|-------------------------|--------------------------|
| Infecciones e infestaciones | Meningitis aséptica | Poco frecuentes | Raras |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Anemia, hemólisis (incluyendo anemia hemolítica) ^β , leucopenia | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Anisocitosis (incluyendo microcitosis) | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| | Trombocitosis | | Raras |
| | Recuento de neutrófilos disminuido | No conocida | No conocida |
| Trastorno del sistema inmunológico | Hipersensibilidad | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Choque anafiláctico | No conocida | No conocida |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea (incluyendo cefalea sinusal, migraña, molestias craneales, cefalea tensional) | Muy frecuentes | Muy frecuentes |
| | Mareos (incluyendo vértigo) | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Somnolencia | Poco frecuentes | Poco frecuentes |
| | Temblores | | Raras |
| Trastornos cardíacos | Palpitaciones, taquicardia | Poco frecuentes | Raras |
| Trastornos vasculares | Hipertensión, rubefacción (incluyendo acaloramiento, hiperemia), | Frecuentes | Poco frecuentes |
| | Hipotensión | | Raras |
| | Acontecimientos tromboembólicos, vasculitis (incluyendo trastorno vascular periférico) | Poco frecuentes | Raras |
| | Lesión pulmonar aguda producida por transfusión | No conocida | No conocida |

| 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 hepato biliares | 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 |

Página 517 de 549

^B 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

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 antivariola. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de 3 meses antes de la administración de vacunas con virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta reducción de la eficacia puede persistir hasta 1 año. Por lo tanto, en los pacientes que reciban la vacuna antisarampión debe comprobarse la concentración de anticuerpos.

- **Diuréticos de asa**

Evitar el uso concomitante de diuréticos de asa.

- **Población pediátrica**

Aunque se dispone de datos limitados, es de esperar que en la población pediátrica puedan tener lugar las mismas interacciones mencionadas en los adultos.

Vía de administración: 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.

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.

Página 519 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- 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:

| 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.

- 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.

Norma farmacológica: 18.2.0.0.N10

Así mismo, la Sala recomienda aprobar el Inserto versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211108727 y la Información para Prescribir versión 12423 18-May-2020 allegado mediante radicado No. 20211108727.

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

Finalmente, se solicita allegar el PGR al grupo de registros ajustado teniendo en cuenta la información del PSUR en cuanto se refleja la recategorización del riesgo de la relación de la transfusión con la lesión pulmonar aguda desde información faltante a riesgo potencial importante, se solicita allegar el PGR actualizado así mismo se solicita describir la metodología para informar al paciente sobre los riesgos identificados, potenciales e información faltante.

Los reportes e informes de Farmacovigilancia deben presentarse a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos – Grupo Farmacovigilancia, con la periodicidad establecida en la Resolución No 2004009455 del 28 de mayo de 2004.

3.6.3. SAXENDA® 6 MG/ML

Expediente : 20094683
Radicado : 20221231857
Fecha : 09/11/2022
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 6 mg de liraglutida

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones:

Adultos

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

$\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidad), o $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $<30 \text{ kg/m}^2$ (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.

Adolescentes

Saxenda® se puede utilizar como un complemento al asesoramiento de un plan de nutrición saludable y actividad física para el manejo del peso en pacientes adolescentes a partir de los 12 años con:

peso corporal superior a 60 kg y obesidad (IMC equivalente a $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ en adultos según los límites internacionales) *.

*Puntos límites de IMC del IOTF para la obesidad según el género, en edades entre los 12–18 años

Página 524 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

| Edad (años) | Índice de masa corporal 30 kg/m ² | |
|-------------|--|---------|
| | Varones | Mujeres |
| 12 | 26.02 | 26.67 |
| 12.5 | 26.43 | 27.24 |
| 13 | 26.84 | 27.76 |
| 13.5 | 27.25 | 28.20 |
| 14 | 27.63 | 28.57 |
| 14.5 | 27.98 | 28.87 |
| 15 | 28.30 | 29.11 |
| 15.5 | 28.60 | 29.29 |
| 16 | 28.88 | 29.43 |
| 16.5 | 29.14 | 29.56 |
| 17 | 29.41 | 29.69 |
| 17.5 | 29.70 | 29.84 |
| 18 | 30.00 | 30.00 |

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a liraglutida o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Saxenda® no debe utilizarse como sustituto de la insulina en pacientes con diabetes mellitus.

No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes.

La seguridad y eficacia de Saxenda® no han sido establecidas en pacientes:

- tratados con otros productos para el manejo del peso,

- con obesidad secundaria a trastornos endocrinológicos o de alimentación o al tratamiento con medicamentos que puedan causar aumento de peso,
- con insuficiencia renal severa
- con insuficiencia hepática severa.

No se recomienda su uso en estos pacientes

Existe experiencia limitada en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. No se recomienda el uso de Saxenda® en estos pacientes ya que está asociado con reacciones adversas gastrointestinales transitorias, incluyendo náusea, vómito y diarrea.

Pancreatitis

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor del GLP-1. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Si se sospecha de pancreatitis se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar Saxenda®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí solo no constituye un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis

En estudios clínicos, se observó una mayor tasa de incidencia de colelitiasis y colecistitis en pacientes tratados con Saxenda® que en los pacientes con placebo. El hecho de que la pérdida sustancial de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y por lo tanto, la colelitiasis, explica parcialmente la tasa superior de Saxenda®. La colelitiasis y la colecistitis pueden inducir hospitalización y colecistectomía. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea

En estudios clínicos llevados a cabo en pacientes diabetes mellitus tipo 2, se han reportado eventos adversos tiroideos, como el bocio, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por lo tanto, Saxenda® debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea

Frecuencia cardíaca

En los estudios clínicos, se observó un aumento de la frecuencia cardíaca. La frecuencia cardíaca debe monitorizarse con regularidad según la práctica clínica habitual. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas del aumento de la frecuencia cardíaca (palpitaciones o sensación de aceleración de los latidos en estado de reposo). Se debe interrumpir el tratamiento con Saxenda®

Página 526 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en los pacientes que experimenten un aumento constante, clínicamente relevante, de la frecuencia cardíaca en estado de reposo.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda en pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1. Los pacientes tratados con Saxenda® deben ser advertidos del riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos secundarios gastrointestinales y tomar precauciones para evitar la pérdida de los líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con sobrepeso u obesos, con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes con diabetes tipo 2 que reciben Saxenda® en combinación con insulina y/o sulfonilurea pueden tener un mayor riesgo de hipoglucemia. Se puede reducir el riesgo de hipoglucemia mediante una disminución en la dosis de insulina y/o sulfonilurea.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Existen datos limitados sobre el uso de Saxenda® en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

No se debe usar Saxenda® durante el embarazo. Si una paciente desea quedar embarazada, o si se produce un embarazo, se debe suspender el tratamiento con Saxenda®.

Lactancia

Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios en animales han demostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de estrecha relación estructural es baja. Estudios preclínicos han demostrado una reducción del crecimiento neonatal en crías de ratas relacionada con el tratamiento. Debido a la falta de experiencia, no se debe usar Saxenda® durante la lactancia.

Fertilidad

Además de una ligera disminución en el número de implantes vivos, los estudios en animales no mostraron efectos perjudiciales relacionados con la fertilidad.

Página 527 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

La seguridad de Saxenda® se evaluó en 5 estudios doble ciego, controlados con placebo, que incluyeron a 5813 pacientes adultos obesos con sobrepeso u obesidad con al menos una enfermedad concomitante relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con S

Lista tabulada de las reacciones adversas

La Tabla 2 lista las reacciones adversas reportadas en los estudios controlados a largo plazo fase 2 y fase 3 en adultos y en reportes posteriores a la comercialización. Las reacciones adversas asociadas con Saxenda® son listadas según el sistema de clasificación de órganos y la frecuencia. Las frecuencias de las reacciones adversas se basan en un conjunto de ensayos clínicos de fase 2 y fase 3. Las categorías de frecuencia se definen como: 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 ($< 1/10,000$).

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Muy frecuente | Frecuente | Poco frecuente | Rara |
|--|--|--|-----------------|-----------------------|
| Trastornos del sistema inmune | | | | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | | Hipoglucemia* | Deshidratación | |
| Trastornos psiquiátricos | | Insomnio** | | |
| Trastornos del sistema nervioso | Dolor de cabeza | Mareo** Disgeusia** | | |
| Trastornos cardíacos | | | Taquicardia | |
| Trastornos gastrointestinales | Náusea Vómito Diarrea Estreñimiento | Resequedad en la boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de | Pancreatitis*** | |

| | | | | |
|--|--|---|-----------------|--|
| | | reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal | | |
| Trastornos hepatobiliares | | Colelitiasis*** | Colecistitis*** | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | | Urticaria | |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Falla renal aguda Insuficiencia renal |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | | Reacciones en el sitio de inyección Astenia** fatiga** | Malestar** | |
| Investigaciones | | Aumento de lipasa Aumento de amilasa | | |
| Investigaciones | | Aumento de lipasa Aumento de amilasa | | |
| <p>*Hipoglucemia (basada en los síntomas auto-reportados por los pacientes, no confirmada mediante medición de la glucosa en sangre) reportada en los pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio. Consulte la sección 'Descripción de reacciones adversas esperadas' para mayor información.</p> <p>**Observada principalmente durante los primeros 3 meses de tratamiento.</p> <p>***Consulte la sección Advertencias y precauciones de uso*</p> | | | | |

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2

En estudios clínicos en pacientes con sobrepeso u obesidad sin diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio no se reportaron eventos de hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero). Se reportaron síntomas hipoglucémicos por 1.6 % de los pacientes tratados con Saxenda® y 1.1% de los pacientes tratados con placebo; sin embargo, estos eventos no fueron confirmados por mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los eventos fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En un estudio clínico en pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes mellitus tipo 2 tratados con Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio, se reportó hipoglucemia severa (que necesita ayuda de un tercero) en el 0.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y solo en pacientes con tratamiento concomitante con sulfonilurea. También en estos pacientes se reportó hipoglucemia sintomática documentada (definida como glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas) por 43.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y 27.3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no tenían tratamiento concomitante con sulfonilurea, 15.7% de los pacientes tratados con Saxenda® y 7.6% de los pacientes tratados con placebo reportaron eventos hipoglucémicos sintomáticos documentados.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina

En un estudio clínico de pacientes con sobrepeso u obesos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina y Saxenda® en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADO, 1.5 % de los pacientes tratados con Saxenda® refirieron hipoglucemia severa (que requirió asistencia de terceros). En este estudio, el 47.2 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 51.8 % de los pacientes tratados con un placebo refirieron hipoglucemia sintomática documentada (definida como un nivel de glucosa plasmática ≤ 3.9 mmol/L acompañada de síntomas). Entre los pacientes tratados concomitantemente con sulfonilurea, el 60.9 % de los pacientes tratados con Saxenda® y el 60.0 % de los pacientes tratados con placebo refirieron eventos documentados de hipoglucemia sintomática.

Reacciones gastrointestinales adversas

La mayoría de los episodios de eventos gastrointestinales fueron leves a moderados, pasajeros y la mayoría no llevó a la suspensión de la terapia. Las reacciones ocurrieron normalmente durante las primeras semanas de tratamiento y disminuyeron a los pocos días o semanas de tratamiento continuo. Los pacientes ≥ 65 años de edad pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®. Los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina >30 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales cuando son tratados con Saxenda®.

Reacciones alérgicas

Se han reportado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas tales como hipotensión, palpitaciones, disnea, o edema, con el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas pueden ser potencialmente fatales.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección en pacientes tratados con Saxenda®. Estas reacciones fueron normalmente leves y pasajeras y la mayoría desaparecieron durante el tratamiento continuo.

Taquicardia

En los estudios clínicos se reportó taquicardia en 0.6% de los pacientes tratados con Saxenda® y en 0.1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados. Los eventos fueron aislados y la mayoría se resolvió durante el tratamiento continuo con Saxenda®.

Población pediátrica

En un estudio clínico llevado a cabo en adolescentes con obesidad entre los 12 y antes de los 18 años, 125 pacientes fueron expuestos a Saxenda® durante 56 semanas.

En general, la frecuencia, el tipo y la severidad de las reacciones adversas en adolescentes con obesidad eran comparables a las observadas en la población adulta. El vómito se presentó con una frecuencia dos veces mayor entre los adolescentes, comparados con los adultos.

No se observaron efectos sobre el crecimiento o el desarrollo puberal.

Interacciones:

Evaluación in vitro de la interacción medicamentosa

Liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicado en interacciones medicamentosas farmacocinéticas relacionadas el citocromo P450 (CYP) y unión a la proteína plasmática.

Evaluación in vivo de la interacción medicamentosa

El leve retraso del vaciamiento gástrico con liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no mostraron ninguna demora clínicamente relevante en la absorción, y por lo tanto no es necesario ajustar la dosis.

Los estudios de interacciones medicamentosas se han realizado con liraglutida 1.8 mg. El efecto sobre el índice de vaciamiento gástrico fue equivalente para liraglutida 1.8 mg y 3 mg, (paracetamol ABC0-300 min). Pocos pacientes tratados con liraglutida reportaron al menos un episodio de

diarrea severa. La diarrea puede afectar la absorción de los productos medicinales orales concomitantes.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con sustancias activas de baja solubilidad o margen terapéutico estrecho tal como la warfarina. Al inicio del tratamiento con Saxenda® en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del INR (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén)

Liraglutida no cambió la exposición general al paracetamol después de la administración de una dosis individual de 1000 mg. La $C_{máx}$ de paracetamol disminuyó un 31% y $t_{máx}$ promedio se retrasó hasta 15 min. No se necesita ajuste de la dosis para el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina

Liraglutida no cambió la exposición general de atorvastatina después de la administración de una dosis individual de atorvastatina de 40 mg. Por lo tanto, no se requiere ajuste de la dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. La $C_{máx}$ de atorvastatina disminuyó un 38% y el $t_{máx}$ promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina

Liraglutida no cambió la exposición general de griseofulvina después de la administración de una dosis individual de griseofulvina 500 mg. La $C_{máx}$ de griseofulvina aumentó un 37% mientras que el $t_{máx}$ promedio no cambió. No se requieren un ajuste a la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

La administración de una dosis única de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de digoxina de 16%; la $C_{máx}$ disminuyó en un 31%. El $t_{máx}$ promedio de digoxina se retrasó de 1 h a 1.5 h. Basados en estos resultados no se requiere un ajuste de la dosis de digoxina.

Lisinopril

La administración de una dosis única de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una reducción en el ABC de lisinopril de 15%; la $C_{m\acute{a}x}$ disminuyó en un 27%. El $t_{m\acute{a}x}$ promedio de lisinopril se retrasó de 6 h a 8 h con liraglutida. Basados en estos resultados no se requiere un ajuste de la dosis de lisinopril.

Anticonceptivos orales

Liraglutida redujo la $C_{m\acute{a}x}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y 13%, respectivamente, después de la administración de una dosis única de un anticonceptivo oral. El t_{max} se retrasó 1.5 h con liraglutida para ambos compuestos. No se presentó un efecto clínicamente relevante sobre la exposición general bien sea de etinilestradiol o levonorgestrel. Por lo tanto se anticipa que el efecto anticonceptivo no se verá afectado cuando se co-administran anticonceptivos con liraglutida.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis inicial es de 0.6 mg una vez al día. Se debe aumentar la dosis a 3.0 mg una vez al día en incrementos de 0.6 mg con intervalos de al menos una semana para mejorar la tolerabilidad gastrointestinal (ver Tabla 1). Si el escalamiento al siguiente paso de la dosis no es tolerado durante dos semanas consecutivas, considere suspender el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3.0 mg

| | Dosis | Semanas |
|--|---------------|---------|
| Aumento de la dosis 4 semanas | 0.6 mg | 1 |
| | 1.2 mg | 1 |
| | 1.8 mg | 1 |
| | 2.4 mg | 1 |
| Dosis mantenimiento de | 3.0 mg | |

Se debe suspender el tratamiento con Saxenda® después de 12 semanas a la dosis de 3.0 mg/día si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal inicial.

Se debe reevaluar anualmente la necesidad de continuar con el tratamiento

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

No se debe utilizar Saxenda® en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1.

Al iniciar Saxenda®, considere reducir la dosis de insulina o secretagogos de insulina administrados de manera concomitante (como las sulfonilureas) para reducir el riesgo de hipoglucemia. Puede que sea necesario el auto-monitoreo de glucosa en sangre para ajustar la dosis de insulina o de secretagogos de insulina.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos mayores (≥ 65 años de edad)

No se requiere un ajuste de la dosis basado en la edad. Debido a la limitada experiencia en los pacientes ≥ 75 años de edad, Saxenda® debe ser utilizado con precaución en estos pacientes (vea la sección Datos Farmacocinéticos)

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). Existe limitada experiencia en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Actualmente Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia renal severa incluyendo a los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Saxenda® no está recomendado para su uso en pacientes con insuficiencia hepática severa, y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Población pediátrica

Saxenda® no está recomendado para su uso en niños menores de 12 años o en adolescentes con un peso corporal menor o igual a 60 kg, debido a que no se dispone de datos sobre esta población.

En el caso de los adolescentes entre los 12 y los 18 años, se debe usar un esquema posológico de escalamiento de dosis igual al de los adultos (ver tabla 1). La dosis se debe aumentar hasta completar los 3.0 mg (dosis de mantenimiento) o hasta que se haya alcanzado la dosis máxima tolerable. No se recomienda administrar dosis diarias superiores a 3.0 mg.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora para 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

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita renovación del registro sanitario para SAXENDA® 6 MG/ML (Liraglutida) que incluye modificación del grupo etario para ampliar la indicación al grupo de adolescentes “SAXENDA® está indicado en combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un índice de masa corporal (IMC) inicial de: mayor o igual de 30 kg/m² o superior (obesidad), o mayor o igual 27 kg/m² a menor de 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.”

La Sala informa al interesado que, con respecto al grupo etario se pronunció en Acta No. 14 SEMNNIMB del 2021, numeral 3.4.2.2, Acta No. 21 SEMNNIMB 2020, numeral 3.4.2.17 y en Acta No. 12 del 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, en esta última el recurso de reposición fue negado y dado que el interesado no allega información adicional respecto al grupo etario, la Sala mantiene el concepto en el Acta No. 12 del 2022 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1., por lo tanto recomienda requerir al interesado para allegar información clínica adicional que permita resolver las incertidumbres derivadas del concepto de negación del recurso de reposición **“CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que los argumentos presentados no desvirtúan completamente las inquietudes con respecto al mantenimiento de la modesta eficacia más allá de 56 semanas de tratamiento con Liraglutida; adicionalmente, a las 26 semanas de suspender el tratamiento se recupera peso y desaparece la diferencia con respecto al grupo placebo como se evidencia en el estudio soporte 4180; lo que sugiere un uso permanente del medicamento. Si bien el estudio tuvo poder para evidenciar una diferencia en la reducción de peso a las 56 semanas, el reducido tamaño de muestra tiene serias limitaciones de poder para analizar efectos adversos de frecuencia menores a 1:50 y no aporta información sobre efectos adversos que puedan aparecer con el uso prolongado por más de 56 semanas, es decir, no se despejan las dudas en cuanto a los posibles efectos**

Página 535 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

adversos a largo plazo teniendo en cuenta que se trata de una población menor de edad posiblemente más susceptible a los efectos nocivos y que puede tener un mayor beneficio con terapias no farmacológicas...”

Adicionalmente, la Sala llama la atención en el sentido de que el mismo titular (Novo Nordisk) cuenta con dos registros sanitarios con nombres diferentes (VICTOZA® 6MG/ML y SAXENDA® 6 MG/ML) con una misma composición, lo cual contraviene el Parágrafo 1 del Artículo 78 del Decreto 677 de 1995 “Artículo 78. De los nombres de los medicamentos. Los nombres de los medicamentos deberán ajustarse a términos de moderación científica y, por lo tanto, no serán admitidas en ningún caso las denominaciones que estén dentro de las siguientes circunstancias: Parágrafo 1o. No se otorgará registro sanitario a medicamentos de igual composición, pero con diferente nombre, a favor de un mismo titular”

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

Finalmente, una vez revisado el PGR versión 32 para el producto Saxenda se solicita ajustar las indicaciones a las aprobadas en registro sanitario.

3.6.4. BERINERT®

Expediente : 20094884
Radicado : 20221235768
Fecha : 15/11/2022
Interesado : CSL Behring Colombia S.A.S

Composición: Cada vial liofilizado contiene 500 UI de Inhibidor de la Estearasa C1

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Angioedema Hereditario Tipo I y II (AEH).
Tratamiento y prevención pre procedimiento de episodios agudos

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

Página 536 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Deben administrarse antihistamínicos y Corticosteroides de forma profiláctica a aquellos pacientes con tendencia conocida a presentar alergias.

En caso de producirse reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es preciso detener inmediatamente la administración de Berinert (p. ej., interrumpir la inyección/perfusión) e iniciar el tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependerán del tipo y la gravedad del efecto adverso. Se debe actuar conforme a las normas médicas vigentes para tratar el estado de choque.

Los pacientes con edema laríngeo precisan una vigilancia especialmente cuidadosa, con tratamiento de emergencia a mano y listo para el uso.

No se recomienda el tratamiento con Berinert o su uso no autorizado para el síndrome de extravasación capilar (SEC) . Berinert contiene hasta 486 mg de sodio (aproximadamente 21 mmol) por 100 ml de solución. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta con restricción del contenido de sodio.

Tratamiento domiciliario y autoadministración

Hay datos limitados sobre el uso de este medicamento en casa o autoadministrado. Los riesgos potenciales asociados con el tratamiento en el hogar están relacionados con la administración en sí, así como con el manejo de las reacciones adversas a los medicamentos, en particular la hipersensibilidad. La decisión sobre el uso del tratamiento en el hogar para un paciente individual debe tomarla el médico tratante, quien debe asegurarse de que se brinde la capacitación adecuada y se revise el uso a intervalos apropiados.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos que indican la ausencia de un riesgo aumentado en relación con el uso de Berinert en mujeres embarazadas. Berinert es un componente fisiológico del plasma humano. Por ello, no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales ni se esperan efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo prenatal y posnatal en seres humanos. Por lo tanto, Berinert sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Lactancia

No se sabe si Berinert se excreta con la leche materna humana, pero, debido a su elevado peso molecular, la transferencia de Berinert a la leche materna parece improbable. No obstante, la lactancia es cuestionable en las mujeres con angioedema hereditario. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia, o bien interrumpir el tratamiento con Berinert, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Berinert es un componente fisiológico del plasma humano. Por lo tanto, no se han realizado estudios sobre la reproducción y toxicidad del desarrollo en animales y no se esperan efectos adversos sobre la fertilidad, y el desarrollo pre y posnatal en humanos.

Seguridad viral

Con los medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos, es necesario adoptar ciertas medidas para prevenir el contagio de infecciones a los pacientes. Entre ellas se encuentran:

- Una cuidadosa selección de los donantes de sangre y plasma con el fin de garantizar la exclusión de aquéllos con riesgo de ser portadores de infecciones.
- El análisis de cada donación y pool de plasma mediante pruebas encaminadas a detectar signos indicativos de la presencia de virus/infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos de inactivación o eliminación de virus en el procesamiento de la sangre o el plasma. A pesar de estas medidas, no es posible excluir completamente la posibilidad de contagiar infecciones cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. Esto también es válido para virus y otros tipos de agentes infecciosos desconocidos o de reciente aparición.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C (causantes de una inflamación en el hígado) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (causante de una inflamación en el hígado) y parvovirus B19.

Si recibe de forma regular/repetida productos derivados de plasma humano, su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra los virus de la hepatitis A y B. Se recomienda encarecidamente que cada vez que se use Berinert, se registren la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado, con el fin de mantener una trazabilidad entre el paciente y el Lote del Producto.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Página 538 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La influencia de Berinert sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Reacciones adversas:

Si sufre alguna reacción, especialmente una no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia pos comercialización y en la bibliografía científica. Se emplean las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy Frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ and $< 1/10$

Poco Frecuentes: $\geq 1/1,000$ and $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10,000$ and $< 1/1,000$

Muy raras: $< 1/10,000$ (incluidos casos comunicados de forma aislada)

Las reacciones adversas con Berinert son raras.

| Clase de Órganos | Muy Frecuentes | Frecuentes | Poco Frecuentes | Raras | Muy raras |
|---|----------------|------------|-----------------|---|-----------|
| Trastornos vasculares | | | | Desarrollo de trombosis* | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | | | | Aumento de la temperatura, reacciones en el lugar de inyección | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (p. ej., taquicardia, hipertensión o | Choque. |

| | | | | | |
|--|--|--|--|---|--|
| | | | | hipotensión, rubor, ronchas, disnea, dolor de cabeza, mareos, náuseas). | |
|--|--|--|--|---|--|

*En intentos de tratamiento con dosis altas de Berinert para la profilaxis o la terapia del síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis no autorizadas), en casos aislados con desenlace mortal.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa. Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la deficiencia de inhibidor de la esterasa C1.

Posología

Adultos

Tratamiento de los Ataques Agudos de Angioedema Hereditario 20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención de los Ataques de Angioedema Previa a un procedimiento 1000 UI al menos 6 horas antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico.

Población Pediátrica

Tratamiento de los Ataques Agudos de Angioedema Hereditario 20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Página 540 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
 ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prevención de los Ataques de Angioedema Previa a un procedimiento 15 to 30 UI por kilo de peso corporal (15-30 UI/kg b.w.) al menos 6 horas antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico. La dosis debe ser seleccionada considerando las circunstancias clínicas (ej. el tipo de procedimiento)

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Forma de Administración





Berinerit por lo general se inyecta en una vena (vía intravenosa) por su médico o enfermera. Usted u otra persona puede administrar Berinerit en forma de una inyección, pero sólo después de recibir una adecuada capacitación. Si su médico decide que usted puede ser candidato para el tratamiento en casa, él / ella le dará instrucciones detalladas. Se le solicitará que lleve un diario para documentar cada tratamiento recibido en casa y llevarlo en cada visita al médico. Se llevará a cabo una revisión periódica de la técnica de inyección que usted o la otra persona realiza para asegurar continuamente el manejo apropiado




- La solución de Berinerit 500 debe ser incolora y transparente.
- Después de filtrar o trasvasar la solución (consulte más adelante), El producto reconstituido debe ser inspeccionado visualmente en busca de material particulado o decoloración antes de ser administrado.
- No use la solución si está visiblemente turbia o contiene depósitos.

Reconstitución



Antes de abrir cualquier vial, atempere el polvo de Berinerit y el disolvente hasta que estén a temperatura ambiente. Para conseguirlo, puede dejar los viales a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora o bien puede sostenerlos en las manos cerradas durante unos minutos. NO exponga los viales al calor directo. Los viales no se deben calentar a una temperatura superior a la del cuerpo (37 °C).

Retire con cuidado las tapas protectoras del vial del disolvente y del vial con el polvo. Limpie los tapones de goma expuestos de ambos viales con una gasa impregnada en alcohol y déjelos secar. Ahora puede transferir el disolvente al vial del polvo con el sistema de administración incluido (Mix2 Vial). Por favor, siga las instrucciones siguientes:

| | |
|---|--|
|  <p>1</p> | <p>1. Abra el envase del Mix2Vial desprendiendo la tapa. ¡No extraiga el Mix2Vial de su envase blíster!</p> |
|  <p>2</p> | <p>2. Coloque el vial de disolvente sobre una superficie plana y limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con su envase blíster y empuje la punta del adaptador azul en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de disolvente.</p> |
|  <p>3</p> | <p>3. Retire cuidadosamente el envase blíster del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el envase blíster y no el equipo Mix2Vial.</p> |
|  <p>4</p> | <p>4. Coloque el vial de producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial de disolvente con el equipo Mix2Vial acoplado y empuje la punta del adaptador transparente en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de producto. El disolvente fluirá automáticamente hacia el interior del vial de producto.</p> |

| | |
|--|---|
|  | <p>5. Agarre con una mano el lado del equipo Mix2Vial correspondiente al producto y con la otra el lado del disolvente y desenrosque el equipo cuidadosamente en dos piezas. Deseche el vial de disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.</p> |
|  | <p>6. Mueva suavemente en círculos el vial de producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.</p> |
|  | <p>7. Introduzca aire en una jeringa estéril vacía. Use la jeringa suministrada con el producto o una jeringa libre de silicona. Con el vial de producto en posición vertical, conecte la jeringa al sistema Luer Lock del Mix2Vial. Inyecte aire en el vial de producto.</p> |

Extracción y Aplicación

| | |
|--|---|
|  | <p>8. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema de arriba abajo, para a continuación extraer la solución a la jeringa tirando lentamente hacia atrás del émbolo.</p> |
|  | <p>9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cuerpo de la misma (con el émbolo mirando hacia abajo en todo momento) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las agujas del reloj.</p> |

Administración

La solución reconstituida debe administrarse mediante perfusión o inyección IV lenta (4 ml/minuto).

La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente, pero, en todo caso, en un plazo máximo de 8 horas.

Condición de venta: Uso institucional

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitarios para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- IPP Versión diciembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20221235768
-

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, Laboratorio de Microbiología de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías y Laboratorio de Productos Biológicos los cuales serán especificados en el acto administrativo.

3.7. CONSULTAS, DERECHOS DE PETICIÓN, AUDIENCIAS Y VARIOS

3.7.1. ENOXAPARINA SÓDICA

Radicado : 20221178983

Fecha : 11/08/2022.

Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Sanofi Pasteur S.A

Solicitud: El grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora que informe lo siguiente para todos los medicamentos con principio activo enoxaparina sódica:

- De los siguientes radicados presentados en la tabla 1., en caso de haber presentado la solicitud de registro sanitario bajo el decreto 1782 de 2014, informar el título de los estudios que fueron presentados para demostrar los atributos de seguridad y eficacia de modo que se garantice que se trata de productos altamente similares al medicamento biológico de referencia como producto terminado (sustancia activa y dispositivo de aplicación).
- Señalar cómo demostraron los productos competidores (referidos en la tabla 2) la comparabilidad con el producto de referencia Clexane® y si cumplieron con el concepto de la "Alta Similitud" tal como lo indica nuestro Decreto 1782 en su artículo 8 y si se ajustan a lo indicado en la guía antes mencionada de la FDA la cual tomamos como proveniente de un país de Alta Vigilancia Sanitaria considerado referencia regulatoria por el INVIMA.

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora se permite aclarar que los atributos de calidad se evalúan por medio de la comparabilidad establecida en el Decreto 1782 del 2014,

Página 545 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

para este tipo de principios activo Enoxaparina, que corresponden a productos que cuentan con trayectoria en el mercado mundial de mucho tiempo, para los que aplica la ruta de la comparabilidad abreviada dado que corresponden a preparados o mezclas de moléculas pequeñas No complejas, dependientes de las materias primas y de los procesos productivos, lo que a su vez determina las impurezas presentes y el potencial de inmunogenicidad, para los que la información determinante de calidad se concreta fundamentalmente en las exigencias farmacopéicas actuales que permiten un apropiado nivel de caracterización, por ende, para los atributos de calidad se remite al artículo 9 del Decreto 1782, donde la comparabilidad se concreta con la caracterización de la molécula a aprobar frente al innovador o el patrón primario farmacopeico. En los atributos de seguridad y eficacia se establecen estudios preclínicos y clínicos de los preparados ajustados a los criterios farmacopeicos, que la Sala considera suficientes para garantizar eficacia y seguridad para este tipo de productos.

Igualmente se debe contar con perfil de impurezas incluyendo el grado de sulfatación y los datos de valoración de potencia. Adicionalmente, de acuerdo con el riesgo de inmunogenicidad, se recomienda presentar información al respecto para lo cual puede ser útil la prueba in vitro de interacción de la heparina de bajo peso molecular con el factor PF4.

3.7.2. LIRAGLUTIDA DE ORIGEN SINTÉTICO

Radicado : 20221185521
Fecha : 19/08/2022
Interesado : El Grupo de Apoyo de las Salas Especializadas de la Comisión Revisora / Rubby Aristizábal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos (SEMNNIMB) de la Comisión Revisora se le resuelvan las siguientes inquietudes:

1. ¿Es correcto considerar a este tipo de medicamentos (medicamentos con péptidos sintéticos) como medicamentos nuevos de acuerdo con lo establecido por el Decreto 677 de 1995 y Decreto 2106 de 2019?
2. Considerando que el proceso de inclusión en normas farmacológicas del principio activo Liraglutida fue soportado con el perfil de eficacia y seguridad de medicamentos de origen biológico ¿Se puede considerar que los medicamentos con el mismo principio activo, pero de origen sintético no se encuentran automáticamente incluidos en normas

Página 546 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

farmacológicas? En caso de que su respuesta sea negativa, es decir, que sí se encuentran incluidos en normas farmacológicas solicito me informe el fundamento técnico y jurídico de su respuesta

3. ¿Cuáles son los requerimientos aplicables a este tipo de medicamentos (medicamentos con péptidos sintéticos) en materia de actividades de farmacovigilancia?

CONCEPTO: La Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos da respuesta a las solicitudes:

1. ¿Es correcto considerar a este tipo de medicamentos (medicamentos con péptidos sintéticos) como medicamentos nuevos de acuerdo con lo establecido por el Decreto 677 de 1995 y Decreto 2106 de 2019?

Rta: Si es un nuevo competidor.

2. Considerando que el proceso de inclusión en normas farmacológicas del principio activo Liraglutida fue soportado con el perfil de eficacia y seguridad de medicamentos de origen biológico ¿Se puede considerar que los medicamentos con el mismo principio activo, pero de origen sintético no se encuentran automáticamente incluidos en normas farmacológicas? En caso de que su respuesta sea negativa, es decir, que sí se encuentran incluidos en normas farmacológicas solicito me informe el fundamento técnico y jurídico de su respuesta

Rta: La Sala considera que como molécula con actividad terapéutica si está en norma farmacológica.

3. ¿Cuáles son los requerimientos aplicables a este tipo de medicamentos (medicamentos con péptidos sintéticos) en materia de actividades de farmacovigilancia?

Rta: Deben ser iguales a los se le requieren a un medicamento nuevo, es decir, que debe allegar un plan de gestión de Riesgo con plan de farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgo correspondientes.

Siendo las 16:00 del 6 de Octubre de 2023, se da por terminada la sesión

Página 547 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

KELLY JOHANA OSPINA VELÁSQUEZ
Miembro SEMNNIMB

Página 548 de 549

Acta No. 12 de 2023 SEMNNIMB
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**DANAIDA ERIKA SANDOVAL
PEÑA**
Miembro SEMNNIMB

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB

ERWIN GUZMÁN AURELA
Miembro SEMNNIMB

GICEL KARINA LÓPEZ GONZÁLEZ
Secretaria SEMNNIMB

LUIS GUILLERMO RESTREPO VÉLEZ
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB