



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 10 DE 2022

SESIÓN ORDINARIA 05, 06, 07, 08 Y 11 DE JULIO DE 2022

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

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

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



Dr. Guillermo José Pérez Blanco

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

Acta No. 09 de 2022 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1. ENGERIX®-B 20 SUSPENSIÓN INYECTABLE

Expediente : 34354
Radicado : 20211246463
Fecha : 22/11/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Antígeno de superficie del virus de la Hepatitis B purificado (hbsag) equivalente a 20mcg derivada de plasma.

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Inmunización activa contra la hepatitis B

Contraindicaciones: (Del Registro)

Adminístrese con precaución durante el embarazo, en ancianos y en pacientes inmunocomprometidos.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario

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



- Inserto versión GDS016/ IPI12 de 19 de julio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211246463
- Información para prescribir versión GDS016/ IPI12 de 19 de julio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211246463

Nueva dosificación / grupo etario:

- Posología:

Vacuna de la dosis de 20 mcg. La dosis de 20 mcg (en 1 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 años o mayores.

Vacuna de la dosis de 10 mcg. La dosis de 10 mcg (en 0.5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 19 años de edad inclusive.

Sin embargo, la vacuna de 20 µg también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación.

Programa de vacunación primaria

- Todos los sujetos: Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.
- Sujetos de 20 años de edad y mayores: En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis.
- Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive: Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una

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



protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis. Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.

- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores: El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4x(2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 mUI/ml.
- Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos: Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de Engerix-B 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas serológicas después de la vacunación. Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B $\geq$ 10 mUI/ml.
- Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB: En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente. Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.
- Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:

La inmunización con Engerix-B (10 µg) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida. Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB de forma simultánea con Engerix-B en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.

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



Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

Dosis de refuerzo

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.

Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos ≥ 10 mUI/ml.

Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.

- **Vía de Administración**

Engerix-B debe inyectarse por vía intramuscular en la región deltoidea en adultos y en niños o en la región anterolateral del muslo en recién nacidos, lactantes y niños pequeños. La vacuna puede administrarse de manera excepcional por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos de coagulación.

Engerix-B no debe administrarse en la región glútea o intradermicamente, ya que ello puede conducir a una menor respuesta inmune.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia como solicita el interesado, con la siguiente información:

Nueva dosificación / grupo etario:

- **Posología:**

Vacuna de la dosis de 20 mcg. La dosis de 20 mcg (en 1 ml de suspensión) es para el uso en sujetos de 20 años o mayores.

Vacuna de la dosis de 10 mg. La dosis de 10 mcg (en 0.5 ml de suspensión) es para el uso en recién nacidos, lactantes y niños hasta 19 años de edad inclusive.

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



Sin embargo, la vacuna de 20 µg también se puede utilizar en sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, en forma de un programa de 2 dosis en casos de bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando pueda garantizarse el cumplimiento con el ciclo completo de vacunación.

Programa de vacunación primaria

- **Todos los sujetos:** Un programa de 0, 1 y 6 meses proporciona una protección óptima en el mes 7 y produce títulos de anticuerpos altos. Un programa acelerado, con inmunización a los 0, 1 y 2 meses, protegerá de forma más rápida, y se espera que invite a un mejor cumplimiento terapéutico por parte del paciente. Con este programa, deberá administrarse una cuarta dosis a los 12 meses para asegurar la protección a largo plazo, ya que los títulos después de la tercera dosis son menores que los obtenidos después del programa de 0, 1 y 6 meses. En lactantes, este programa permitirá la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis B con otras vacunas infantiles.
- **Sujetos de 20 años de edad y mayores:** En circunstancias excepcionales en adultos, cuando se requiera una inducción de la protección incluso más rápida, por ej., personas que viajan a áreas muy endémicas y quienes comienzan un ciclo de vacunación contra la hepatitis B el mes anterior a marcharse, se podrá seguir un programa de tres inyecciones intramusculares que se administrarán los días 0, 7 y 21. Cuando se aplica este programa, se recomienda una cuarta dosis 12 meses después de la primera dosis.
- **Sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive:** Se podrá administrar la vacuna de 20 µg a sujetos de 11 a 15 años de edad inclusive, conforme a un programa de 0 y 6 meses. Sin embargo, en este caso, es posible que no se obtenga una protección contra la hepatitis B hasta después de la segunda dosis. Por lo tanto, sólo se debe seguir este programa cuando haya un bajo riesgo de infección de hepatitis B durante el ciclo de vacunación y cuando se pueda garantizar que se va a completar el ciclo de vacunación de dos dosis. Si no se pueden garantizar las dos condiciones (por ejemplo, pacientes en hemodiálisis, viajeros a áreas endémicas y personas en contacto cercano con sujetos infectados), deberá seguirse el esquema de 3 dosis o el acelerado de la vacuna de 10 µg.
- **Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de 16 años y mayores:** El programa de inmunización primaria para pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis, es cuatro dosis dobles [4x(2 x 20 µg)] el día elegido, al mes, a

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



los 2 meses y a los 6 meses de la fecha de la primera dosis. Deberá ajustarse el programa de inmunización para garantizar que el título de anticuerpos contra la hepatitis B permanezca igual o mayor que el nivel de protección aceptado de 10 mUI/ml.

- **Pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a pacientes en hemodiálisis de hasta 15 años de edad inclusive, incluyendo a recién nacidos:** Los pacientes con insuficiencia renal, incluyendo a los pacientes en hemodiálisis, tienen una respuesta inmunitaria menor a las vacunas de la hepatitis B. Se puede utilizar el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o de 0, 1 y 6 meses de Engerix-B 10 µg. En base a la experiencia en adultos, la vacunación con una dosis mayor de antígenos puede mejorar la respuesta inmunitaria. Hay que considerar la realización de pruebas serológicas después de la vacunación. Podrán ser necesarias dosis adicionales de vacuna para garantizar un nivel de protección contra la hepatitis B $\geq$ 10 mUI/ml.
- **Sospecha de exposición o exposición conocida al VHB:** En circunstancias en las que la exposición al VHB se haya producido recientemente (por ejemplo, pinchazo con una aguja contaminada), se puede administrar la primera dosis de Engerix-B simultáneamente con inmunoglobulina contra la hepatitis B (IgHB), que se debe administrar, no obstante, en un lugar diferente. Se aconseja el programa de inmunización de 0, 1, 2 y 12 meses.
- **Recién nacidos cuyas madres sean portadoras del VHB:**

La inmunización con Engerix-B (10 µg) de estos recién nacidos deberá iniciarse al nacer, y deberá seguirse uno de los dos programas de inmunización. Podrá utilizarse el programa de 0, 1, 2 y 12 meses o el de 0, 1 y 6 meses; sin embargo, el primer programa proporciona una respuesta inmune más rápida. Cuando estén disponibles, deberán administrarse IgHB de forma simultánea con Engerix-B en un lugar de inyección distinto, ya que así se podrá aumentar la eficacia protectora.

Estos esquemas de inmunización pueden ajustarse para adaptarlos a las prácticas locales de inmunización respecto a la edad recomendada de administración de otras vacunas infantiles.

Dosis de refuerzo

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo en individuos sanos que han recibido la serie primaria de vacunación completa; sin embargo, algunos programas oficiales de vacunación recomiendan en la actualidad una dosis de refuerzo que debe respetarse.

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



Para pacientes en hemodiálisis o inmunocomprometidos, se recomiendan dosis de refuerzo para asegurar un nivel de anticuerpos ≥ 10 mUI/ml.

Existen datos disponibles sobre la dosis de refuerzo, que indican que ésta se tolera de la misma forma que el ciclo de vacunación primario.

- **Vía de Administración**

Engerix-B debe inyectarse por vía intramuscular en la región deltoidea en adultos y en niños o en la región anterolateral del muslo en recién nacidos, lactantes y niños pequeños. La vacuna puede administrarse de manera excepcional por vía subcutánea en pacientes con trombocitopenia o trastornos de coagulación.

Engerix-B no debe administrarse en la región glútea o intradermicamente, ya que ello puede conducir a una menor respuesta inmune.

La Sala considera que en cuanto al inserto y la información para prescribir las recomendaciones sobre diferentes poblaciones no deben ir en el ítem de indicaciones sino en otros apartados, por ejemplo, en el ítem de posología.

Por lo anterior, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir al presente concepto.

3.5.2. IMFINZI 50 mg/ mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20201140201 / 20211116951 / 20211221347
Fecha : 21/10/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.
Composición:

Cada mL contiene 50mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

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.

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



Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes del producto

Precauciones y advertencias:

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 presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021003352 emitido mediante Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.5.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Información para prescribir IPP clave 3-2021 allegado mediante radicado No. 20211221347

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.

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



Tabla 1. Dosis recomendada de IMFINZI

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas ó 1.500 mg cada 4 semanas ^a	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^b 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

- a. Los pacientes con un peso corporal menor a 30 kg deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 10 mg/kg cada 2 semanas o 20mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.
- b. Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.
- c. Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.
- d. Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino 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

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

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 de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - 5 x ULN y/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 esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
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 un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo, tiroiditis	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	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 ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	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 un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^d	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
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 un esquema piramidal
	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.

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

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





	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Miastenia gravis	Grado 3	Suspender la dosis ^c Descontinuar permanentemente si no se resuelve a un Grado menor o igual a 1 dentro de los 30 días siguientes o si aparecen signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de un esquema piramidal.
	Grado 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

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



- 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. 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, después de lo cual se puede reanudar la administración de IMFINZI basándose en el juicio clínico.
- e. 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.
- f. Incluye trombocitopenia inmune.

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 discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

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 ($\geq$ 65 años)

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes adultos mayores ($\geq$ 65 años).

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



Insuficiencia renal

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 20 de 2020, numeral 3.5.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, como solicita el interesado con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**

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

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



Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas ó 1.500 mg cada 4 semanas ^a	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

- Los pacientes con un peso corporal menor a 30 kg deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 10 mg/kg cada 2 semanas o 20mg/kg cada 4 semanas como monoterapia hasta que el peso aumente a más de 30 kg.
- Los pacientes con un peso corporal de 30 kg o menos deben recibir una dosis basada en el peso, equivalente a IMFINZI 20 mg/kg en combinación con quimioterapia cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguida por 20 mg/kg cada 4 semanas como monoterapia 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 de etopósido y carboplatino o cisplatino 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

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

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 de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - 5 x ULN y/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 esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
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 un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipertiroidismo, tiroiditis	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente

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

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





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	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 ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	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 un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender la dosis ^d	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{c,*}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	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.

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



	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Miastenia gravis	Grado 3	Suspender la dosis ^c Descontinuar permanentemente si no se resuelve a un Grado menor o igual a 1 dentro de los 30 días siguientes o si aparecen signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de un esquema piramidal.
	Grado 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

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



- 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. 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, después de lo cual se puede reanudar la administración de IMFINZI basándose en el juicio clínico.
- e. 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.
- f. Incluye trombocitopenia inmune.

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 discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

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 ($\geq$ 65 años)

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



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.

Insuficiencia hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en pacientes con insuficiencia hepática. IMFINZI® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir clave 3-2021 llegado mediante radicado No. 20211221347.

3.5.3. EMGALITY

Expediente : 20155001
Radicado : 20211229747
Fecha : 29/10/2021
Interesado : Eli Lilly Interamerica Inc.

Composición:

Cada ml contiene 120 mg de Galcanezumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Emgality® está indicado para el tratamiento preventivo de la migraña en adultos que han respondido de manera inadecuada a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

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



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección fórmula cuali – cuantitativa.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión CDS29APR19 PTC v2.0 (25Oct21) allegado mediante radicado No. 20211229747
- Información para prescribir versión CDS29APR19 PTC v2.0 (25Oct21) allegado mediante radicado No. 20211229747
- Manual de usuario PTC v1.0 (19Oct21) allegado mediante radicado No. 20211229747

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Posología

La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado por vía subcutánea una vez al mes, con una dosis de carga de 240 mg como dosis inicial.

Se debe instruir a los pacientes para que, en caso de olvido de una dosis, se inyecten la dosis olvidada lo antes posible y después reanuden la dosificación mensual.

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La información disponible en pacientes ≥ 65 años es limitada. No se requiere ajuste de dosis ya que la farmacocinética de galcanezumab no se ve afectada por la edad.

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



Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EMGALITY en niños de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de EMGALITY en niños menores de 6 años para la prevención de la migraña no es relevante.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Un paciente se puede autoinyectar EMGALITY siguiendo las Instrucciones de Uso. EMGALITY es para uso como inyección por vía subcutánea en el abdomen, el muslo, la parte posterior del brazo o en la región glútea. Si un profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar EMGALITY tras una formación adecuada. Las instrucciones completas de administración se pueden consultar en el Manual de Usuario.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Instrucciones de uso

Las instrucciones para usar la jeringa/el inyector (dispositivo), incluidas en el prospecto (inserto) de información al paciente, se deben seguir cuidadosamente.

La jeringa prellenada/el inyector (dispositivo) prellenado es para administrarla en su totalidad.

La jeringa prellenada/el inyector (dispositivo) prellenado, se deben inspeccionar visualmente antes de la administración. EMGALITY no se debe utilizar si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas, o si alguna parte del dispositivo parece dañada.

No agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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



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.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. No hay datos de seguridad disponibles en estos pacientes.

Hipersensibilidad grave

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia, angioedema y urticaria. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de EMGALITY e iniciar tratamiento apropiado. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves en el plazo de 1 día tras la administración de galcanezumab, sin embargo, también se han notificado casos con aparición tardía.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 120 mg esto es esencialmente "exento de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de EMGALITY en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Se sabe que la inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la barrera placentaria. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de EMGALITY durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si galcanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del parto, y que se disminuye a concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede descartar un riesgo para los lactantes amamantados durante este corto período de tiempo. Posteriormente, se podría considerar el uso de EMGALITY durante la lactancia solo si fuera clínicamente necesario.

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



Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de galcanezumab sobre la fertilidad humana. Los estudios de fertilidad en animales no muestran efectos perjudiciales sobre la fertilidad en machos y hembras. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de EMGALITY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir vértigo tras la administración de EMGALITY.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Más de 2.500 pacientes fueron expuestos a galcanezumab en estudios clínicos de profilaxis de migraña. En los estudios fase 3 controlados con placebo, más de 1.400 pacientes fueron expuestos a galcanezumab durante la fase doble ciego del tratamiento. 279 pacientes fueron expuestos durante 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 120 mg y 240 mg en los ensayos clínicos en migraña fueron dolor en el sitio de la inyección (10,1% / 11,6%), reacciones en el sitio de la inyección (9,9% / 14,5%), vértigo (0,7% / 1,2%), estreñimiento (1,0% / 1,5%), prurito (0,7% / 1,2%) y urticaria (0,3% / 0,1%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada. Menos del 2,5% de los pacientes en estos estudios los abandonaron debido a reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

Tabla 3 Listado de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos e informes postcomercialización

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).



<i>Sistema de Clasificación de Órganos</i>	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	<i>Raras</i>
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				<i>Anafilaxis Angioedema</i>
Trastornos del Oído y del Laberinto		Vértigo		
Trastornos Gastrointestinales		Estreñimiento		
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		Prurito <i>Erupción</i>	Urticaria	
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	Dolor en el sitio de inyección Reacciones en el sitio de inyección ^a			

a Los términos notificados de forma más frecuente ($\geq 1\%$) fueron: Reacción en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones o Dolor en el Sitio de Inyección

La mayoría de los acontecimientos relacionados con el sitio de inyección fueron de leves a moderados y menos del 0,5% de los pacientes expuestos a EMGALITY durante los estudios de fase 3 abandonaron el tratamiento debido a una reacción en el sitio de inyección. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección se notificaron en el plazo de 1 día y se resolvieron en una media de 5 días. En el 86% de los pacientes que notificaron dolor en el sitio de la inyección, el acontecimiento se produjo en 1 hora tras la inyección y se resolvió en una media de 1 día. Un uno por ciento de los pacientes expuestos a EMGALITY durante los estudios de fase 3 experimentó dolor intenso en el sitio de inyección.

Urticaria

Si bien la urticaria es poco frecuente, se han notificado casos de urticaria intensa en los estudios clínicos con galcanezumab.

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



Inmunogenicidad

La incidencia de formación de anticuerpos antifármacos durante la fase de tratamiento doble ciego en los estudios clínicos fue del 4,8% en los pacientes que recibieron galcanezumab una vez al mes (todos menos uno de ellos, tenían actividad neutralizante in vitro).

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 12,5% de los pacientes tratados con galcanezumab desarrollaron anticuerpos antifármacos, la mayoría de los cuales presentaron títulos bajos y dieron positivo en actividad neutralizante in vitro. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antifármacos no afectó a la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de galcanezumab.

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”

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No se esperan interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos en función de las características de galcanezumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia como solicita el interesado, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**
- **Modificación de interacciones**

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar por médicos con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la migraña.

Posología

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



La dosis recomendada es de 120 mg de galcanezumab inyectado por vía subcutánea una vez al mes, con una dosis de carga de 240 mg como dosis inicial.

Se debe instruir a los pacientes para que, en caso de olvido de una dosis, se inyecten la dosis olvidada lo antes posible y después reanuden la dosificación mensual.

El beneficio del tratamiento se debe evaluar en un plazo de 3 meses después de iniciar el tratamiento. Cualquier decisión posterior para continuar el tratamiento se debe tomar de manera individual para cada paciente. A partir de entonces se recomienda evaluar de manera regular la necesidad de continuar con el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

La información disponible en pacientes ≥ 65 años es limitada. No se requiere ajuste de dosis ya que la farmacocinética de galcanezumab no se ve afectada por la edad.

Insuficiencia renal / insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática de leve a moderada.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de EMGALITY en niños de 6 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de EMGALITY en niños menores de 6 años para la prevención de la migraña no es relevante.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Un paciente se puede autoinyectar EMGALITY siguiendo las Instrucciones de Uso. EMGALITY es para uso como inyección por vía subcutánea en el abdomen, el muslo, la parte posterior del brazo o en la región glútea. Si un profesional sanitario lo considera apropiado, los pacientes se pueden autoinyectar EMGALITY tras una formación adecuada. Las instrucciones completas de administración se pueden consultar en el Manual de Usuario.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación **Instrucciones de uso**

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



Las instrucciones para usar la jeringa/el inyector (dispositivo), incluidas en el prospecto (inserto) de información al paciente, se deben seguir cuidadosamente.

La jeringa prellenada/el inyector (dispositivo) prellenado es para administrarla en su totalidad.

La jeringa prellenada/el inyector (dispositivo) prellenado, se deben inspeccionar visualmente antes de la administración. EMGALITY no se debe utilizar si la solución está turbia, descolorida o contiene partículas, o si alguna parte del dispositivo parece dañada.

No agitar.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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.

Riesgo cardiovascular

Los pacientes con ciertas enfermedades cardiovasculares graves se excluyeron de los ensayos clínicos. No hay datos de seguridad disponibles en estos pacientes.

Hipersensibilidad grave

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia, angioedema y urticaria. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de EMGALITY e iniciar tratamiento apropiado. Pueden producirse reacciones de hipersensibilidad graves en el plazo de 1 día tras la administración de galcanezumab, sin embargo, también se han notificado casos con aparición tardía.

Excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cada dosis de 120 mg esto es esencialmente "exento de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

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



Embarazo

Hay datos limitados relativos al uso de EMGALITY en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Se sabe que la inmunoglobulina humana (IgG) atraviesa la barrera placentaria. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de EMGALITY durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si galcanezumab se excreta en la leche materna. Se sabe que la IgG humana se excreta en la leche materna durante los primeros días después del parto, y que se disminuye a concentraciones bajas poco después; por consiguiente, no se puede descartar un riesgo para los lactantes amamantados durante este corto período de tiempo. Posteriormente, se podría considerar el uso de EMGALITY durante la lactancia solo si fuera clínicamente necesario.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de galcanezumab sobre la fertilidad humana. Los estudios de fertilidad en animales no muestran efectos perjudiciales sobre la fertilidad en machos y hembras. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La influencia de EMGALITY sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se puede producir vértigo tras la administración de EMGALITY.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Más de 2.500 pacientes fueron expuestos a galcanezumab en estudios clínicos de profilaxis de migraña. En los estudios fase 3 controlados con placebo, más de 1.400 pacientes fueron expuestos a galcanezumab durante la fase doble ciego del tratamiento. 279 pacientes fueron expuestos durante 12 meses.

Las reacciones adversas notificadas para 120 mg y 240 mg en los ensayos clínicos en migraña fueron dolor en el sitio de la inyección (10,1% / 11,6%), reacciones en el sitio de la inyección (9,9% / 14,5%), vértigo (0,7% / 1,2%), estreñimiento (1,0% / 1,5%), prurito (0,7% / 1,2%) y urticaria (0,3% / 0,1%). La mayoría de las reacciones fueron de intensidad leve a moderada. Menos del 2,5% de los pacientes en estos estudios los abandonarían debido a reacciones adversas.

Tabla de reacciones adversas

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



Tabla 3 Listado de Reacciones Adversas en los Estudios Clínicos e informes postcomercialización

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

<i>Sistema de Clasificación de Órganos</i>	Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco Frecuentes	Raras
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				<i>Anafilaxis</i> <i>Angioedema</i>
Trastornos del Oído y del Laberinto		Vértigo		
Trastornos Gastrointestinales		Estreñimiento		
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo		Prurito <i>Erupción</i>	Urticaria	
Trastornos Generales y Alteraciones en el Sitio de Administración	Dolor en el sitio de inyección Reacciones en el sitio de inyección ^a			

a. Los términos notificados de forma más frecuente ($\geq 1\%$) fueron: Reacción en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de inyección.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones o Dolor en el Sitio de Inyección

La mayoría de los acontecimientos relacionados con el sitio de inyección fueron de leves a moderados y menos del 0,5% de los pacientes expuestos a EMGALITY durante los estudios de fase 3 abandonaron el tratamiento debido a una reacción en el sitio de inyección. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección se notificaron en el plazo de 1 día y se resolvieron en una media de 5 días. En el 86% de los pacientes que notificaron dolor en el sitio de la inyección, el acontecimiento se produjo en 1 hora tras la inyección y se resolvió en una media de 1 día. Un uno por

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



ciento de los pacientes expuestos a EMGALITY durante los estudios de fase 3 experimentó dolor intenso en el sitio de inyección.

Urticaria

Si bien la urticaria es poco frecuente, se han notificado casos de urticaria intensa en los estudios clínicos con galcanezumab.

Inmunogenicidad

La incidencia de formación de anticuerpos antifármacos durante la fase de tratamiento doble ciego en los estudios clínicos fue del 4,8% en los pacientes que recibieron galcanezumab una vez al mes (todos menos uno de ellos, tenían actividad neutralizante in vitro).

A los 12 meses de tratamiento, hasta el 12,5% de los pacientes tratados con galcanezumab desarrollaron anticuerpos antifármacos, la mayoría de los cuales presentaron títulos bajos y dieron positivo en actividad neutralizante in vitro. Sin embargo, la presencia de anticuerpos antifármacos no afectó a la farmacocinética, la eficacia o la seguridad de galcanezumab.

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”

Nuevas interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No se esperan interacciones farmacocinéticas con otros medicamentos en función de las características de galcanezumab.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CDS29APR19 PTC v2.0 (25Oct21), información para prescribir versión CDS29APR19 PTC v2.0 (25Oct21) y Manual de usuario PTC v1.0 (19Oct21) allegados mediante radicado No. 20211229747.

3.5.4. DUPIXENT® 200MG

Expediente : 20156864
Radicado : 20211071864 / 20211277980
Fecha : 13/12/2021

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 1.14mL contiene 200mg de Dupilumab equivalente a 175mg de Dupilumab por mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está indicado como tratamiento complementario de mantenimiento en pacientes con asma severa (≥ 300 eosinófilos/ μ L) no controlada, a pesar de adecuada adherencia y técnica de uso del inhalador, grave a partir de los 18 años a pesar de la administración de dosis plenas de corticoesteroides inhalados y agonistas β_2 de acción prolongada

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent®.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

Conjuntivitis

En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas

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



pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent®.

Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent®, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012496 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.5.1 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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS V15 LRC 14.01.2021_RevisiónLocal: noviembre 2021 allegado mediante radicado No. 20211277980

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



- Información para prescribir versión CDS V15 LRC 14.01.2021_RevisiónLocal: noviembre 2021 allegado mediante radicado No. 20211277980

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

- General

Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

- Dermatitis atópica:

Adultos:

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas. Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad):

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica.

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

- Asma:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:



- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.
- Dosis Omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales:

- Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

Asma:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 18 años.

- Pacientes adultos mayores:

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática:

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso:

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W (≥60 Kg).

Administración:

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis:

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

Condiciones Eosinofílicas:

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis

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



consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al Rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante:

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos:

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes:

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

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



Dermatitis atópica:

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

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



Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo.

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

- Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.
- Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.
- En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observada en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce * (no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica.

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



Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (1,9%)

- a) Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.
- b) En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad):

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

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



Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad):

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434. El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma:

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente $\geq 1\%$ y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; rara $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; muy rara $< 0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en $\geq 3\%$ de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST.

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1 %)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma.

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente Frecuente Frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%) Edema en el sitio de inyección (4,8%) Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad:

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero.

Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis:

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



Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo.

Eosinófilos:

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones:

En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica.

Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

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



Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas durante 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas durante 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

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



Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido

conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2021, numeral 3.5.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

- **General**

Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea

- **Dermatitis atópica:**

Adultos:

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad):

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



La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica.

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico.

Dupilumab se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

- Asma:

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

- Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas. La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.
- Dosis Omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales:

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



- Pacientes pediátricos:

Dermatitis atópica:

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

Asma:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 18 años.

- Pacientes adultos mayores:

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática:

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso:

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W (≥60 Kg).

Administración:

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores

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



acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad:

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis:

Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis.

Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica. Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

Condiciones Eosinofílicas:

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

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



Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al Rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante:

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos:

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes:

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

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



Dermatitis atópica:

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

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



Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo.

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

- d) Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.
- e) Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.
- f) En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observada en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente $\geq 10\%$; frecuente ≥ 1 y $\leq 10\%$; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

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



Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica.

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático.	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (1,9%)

- c) Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.
- d) En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad):

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434).

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



El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad):

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434. El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Asma:

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de

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



Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente ≥ 10 %; frecuente ≥ 1 y ≤ 10 %; poco frecuente $\geq 0,1$ y < 1 %, rara $\geq 0,01$ y $< 0,1$ %; muy rara $< 0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 3 % de los grupos de Dupixent® en DRI12544 y QUEST.

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1 %)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas n estudios clínicos de asma.

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

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



Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Hipersensibilidad:

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero.

Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis:

Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo.

Eosinófilos:

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (≥ 500 células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento (≥ 5.000 células/mcL) en < 2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y $< 0,5$ % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones:

En dermatitis atópica y asma, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica.

Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

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



No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad:

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica o asma que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas durante 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas durante 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1% de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

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



La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado.

Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

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

3.5.5. DUPIXENT 300 mg

Expediente : 20152069
Radicado : 20211072120 / 20211277969
Fecha : 13/12/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada 2 mL contiene 300 mg de Dupilumab igual a 150 mg/mL de Dupilumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección subcutánea

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



Indicaciones: (Del Registro)

Dupixent® (dupilumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con dermatitis atópica moderada a severa, cuya enfermedad no se controla adecuadamente con tratamientos tópicos (corticoides, inmunomoduladores) o sistémicos (corticoides, antihistamínicos) prescritos, o cuando se presente intolerancia o estén contraindicados. Dupixent® puede ser utilizado solo o en combinación con la terapia tópica

Contraindicaciones: (Del Registro)

Dupixent® está contraindicado en pacientes que tienen hipersensibilidad a dupilumab conocida o a alguno de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de dupixent y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado un caso de reacción similar a la enfermedad del suero y un caso de reacción de enfermedad del suero, ambas consideradas graves, en estudios clínicos luego de la administración de dupixent.

Se informó un caso de anafilaxia en el programa de desarrollo de asma después de la administración de dupixent®.

Conjuntivitis

La conjuntivitis ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis se recuperaron o estuvieron en recuperación durante el período de tratamiento. En los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis fue baja y similar entre dupixent® y el placebo. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Condiciones eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides. Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales.

Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Se han notificado dos casos de neumonía eosinofílica y dos casos de

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



vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis con dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma. No se ha establecido una asociación causal entre dupixent® y estas condiciones.

Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si dupixent influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de dupixent. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con dupixent y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con dupixent hasta que se resuelva la infección.

Afecciones atópicas concomitantes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en afecciones alérgicas o atópicas, salvo la dermatitis atópica. Se debe aconsejar a los pacientes con afecciones atópicas comórbidas (como asma) que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Cuando se suspenda dupixent, considere los efectos potenciales en otras condiciones atópicas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012497 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.5.2 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 precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS V15 LRC 14.01.2021_RevisiónLocal: noviembre 2021 allegado mediante radicado No. 20211277969
- Información para prescribir versión CDS V15 LRC 14.01.2021_RevisiónLocal: noviembre 2021 allegado mediante radicado No. 20211277969

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



Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

General

- Vía de administración: Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea
- Dermatitis atópica

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

- Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad)

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

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



- Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a severa comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal severa comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis Omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

- Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

- Asma

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 18 años.

- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

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



Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada.

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W Kg).

Administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

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



Nuevas precauciones y advertencias:

- Reacciones de hipersensibilidad

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada. Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

- Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangéitis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

- Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

- Reducción de la dosis de corticosteroides:

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



No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides, si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

- Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

- Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Nuevas reacciones adversas:

- Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

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



Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente y poco frecuente y $<1\%$, rara y $<0,1\%$; muy rara $<0,01\%$; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

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

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





Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526.

El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad)

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



La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434.). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434.

El perfil de seguridad de Dupixent® +TCS en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

- Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

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



La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente 10 %; frecuente 1 y %; poco frecuente 0,1 y <1 %, rara 0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los grupos de Dupixent® DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1 %)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes-año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

- Rinosinusitis Crónica Con Poliposis Nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

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



En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS- 52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	20 (4,5 %)	6 (2,1 %)
Conjuntivitis	6 (1,4 %)	0 (0 %)

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente congruente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuente	Conjuntivitis (1,4 %)
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Frecuente	Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %)

- Descripción De Las Reacciones Adversas Seleccionadas:

Hipersensibilidad



Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero. Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis. Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. En pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. No se reportaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergentes al tratamiento .000 células/mcL) en <2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y <0,5 % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

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



No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas por 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes con en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero (< 0,1 %) asociado con altos niveles de ADA.

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



La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado.

Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

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



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 12 de 2021, numeral 3.5.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia, con la siguiente información así:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología Y Administración

General

- **Vía de administración:** Dupixent® se administra mediante inyección subcutánea
- **Dermatitis atópica**

Adultos

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes de 300 mg), seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Según la respuesta terapéutica individual, la dosis puede aumentar a 300 mg por semana.

- **Pacientes pediátricos y Adolescentes (de 6 a 17 años de edad)**

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad se especifica en la tabla 1:

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



Tabla 1: Dosis de Dupixent® para administración subcutánea en pacientes pediátricos y adolescentes de 6 a 17 años de edad con dermatitis atópica

Peso corporal	Dosis inicial	Dosis subsiguientes
15 o menos de 30Kg	600mg (2 inyecciones de 300mg)	300mg cada 4 semanas (Q4W)
30 o menos de 60 Kg	400 mg (2 inyecciones de 200 mg)	200 mg cada 2 semanas (Q2W)
60 kg o más	600 mg (2 inyecciones de 300 mg)	300 mg cada 2 semanas (Q2W)

Dupixent® puede ser utilizado con o sin tratamiento tópico

Dupilumab se puede utilizar con o sin corticosteroides tópicos. Se pueden utilizar inhibidores tópicos de la calcineurina, pero se deben reservar solo para áreas problemáticas, como la cara, el cuello, las áreas intertriginosas y genitales.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no han mostrado respuesta después de 16 semanas de tratamiento para la dermatitis atópica. Algunos pacientes con respuesta parcial inicial pueden mejorar posteriormente con el tratamiento continuado después de 16 semanas. Si la interrupción del tratamiento con dupilumab se hace necesaria, los pacientes aún pueden ser tratados nuevamente con éxito.

- Asma

La dosis recomendada de Dupixent® para adultos es:

Una dosis inicial de 400 mg (dos inyecciones de 200 mg) seguidos de 200 mg administrado cada dos semanas.

La dosis se puede incrementar hasta 300 mg cada dos semanas basándose en la evaluación del médico.

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



Una dosis inicial de 600 mg (dos inyecciones de 300 mg) seguidas de 300 mg administrados cada dos semanas para pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales o con dermatitis atópica moderada a severa comórbida, o adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal severa comórbida para lo cual Dupixent® está indicado.

- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La dosis recomendada de Dupixent® para pacientes adultos es una dosis inicial de 300 mg, seguida por 300 mg administrados cada dos semanas.

Dosis Omitida:

Si se omite una dosis, administre la dosis tan pronto como sea posible. A partir de entonces, reanude la administración de la dosis en el horario programado habitual.

Poblaciones Especiales

Pacientes pediátricos

- Dermatitis atópica

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 6 años con dermatitis atópica.

- Asma

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos con asma menores de 18 años.

- Rinosinusitis crónica con poliposis nasal

La RSCcPN por lo general no se produce en niños. La seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos con RSCcPN menores de 18 años de edad no se han establecido.

Pacientes adultos mayores

No se recomienda ajustar la dosis para pacientes adultos mayores.

Insuficiencia hepática

No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

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



No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal grave.

Peso

No se recomienda ajustar la dosis según el peso corporal en pacientes con asma ni en adultos con dermatitis atópica o RSCcPN.

En pacientes entre los 6 y 17 años con dermatitis atópica, la dosis recomendada es de 300 mg Q4W (15 Kg a <30 Kg), 200 mg Q2W (30 Kg a <60 Kg), y 300 mg Q2W Kg).

Administración

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 600 mg, administre dos inyecciones de 300 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Para pacientes con dermatitis atópica y asma que toman la dosis inicial de 400 mg, administre dos inyecciones de 200 mg de Dupixent® consecutivas en lugares de inyección diferentes.

Dupixent® está previsto para el uso según las instrucciones de un proveedor de atención médica. Un paciente puede autoinyectarse Dupixent®, o bien su cuidador puede hacerlo. Proporcione la capacitación adecuada a los pacientes o cuidadores acerca de la preparación y la administración de Dupixent® antes del uso, de acuerdo con las Instrucciones de uso (IFU).

Dupixent® se autoadministra mediante inyección subcutánea en el muslo o el abdomen, salvo las 2 pulgadas (5 cm) alrededor del ombligo, con una jeringa prellenada de un solo uso. Si otra persona administra la inyección, también puede usarse la parte superior del brazo.

Se recomienda cambiar el lugar de inyección en cada aplicación.

Dupixent® no debe inyectarse sobre la piel sensible, dañada, o si tiene moretones o cicatrices.

Nuevas precauciones y advertencias:

- **Reacciones de hipersensibilidad**

Si ocurre una reacción de hipersensibilidad sistémica, se debe suspender inmediatamente la administración de Dupixent® y se debe iniciar la terapia adecuada.

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



Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero y angioedema.

Eventos relacionados con Conjuntivitis y Queratitis Se ha informado eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis con Dupixent®, predominantemente en pacientes con dermatitis atópica. Algunos pacientes informaron alteraciones visuales (por ejemplo, visión borrosa) asociadas con conjuntivitis o queratitis. Los pacientes deben informar una nueva aparición o empeoramiento de los síntomas oculares a su proveedor de atención médica.

Los pacientes tratados con Dupixent® que desarrollen conjuntivitis que no se resuelva después del tratamiento estándar o signos y síntomas que sugieran queratitis deben someterse a un examen oftalmológico, según corresponda.

- Condiciones Eosinofílicas

Los pacientes que reciben tratamiento para asma pueden presentar eosinofilia sistémica grave que a veces presenta características clínicas de neumonía eosinofílica o vasculitis consistente con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis, condiciones que a menudo se tratan con terapia sistémica con corticosteroides.

Estos eventos generalmente, pero no siempre, pueden estar asociados con la reducción de la terapia con corticosteroides orales. Los médicos deben estar atentos al rash vasculítico, empeoramiento de los síntomas pulmonares, complicaciones cardíacas y / o presentación de neuropatía en sus pacientes con eosinofilia. Fueron reportados casos de neumonía eosinofílica en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de asma y casos de vasculitis compatibles con granulomatosis eosinofílica con poliangiitis (EGPA) con Dupixent® en pacientes adultos que participaron en el programa de desarrollo de RSCcPN así como también en pacientes adultos con asma comórbida en el programa de desarrollo de RSCcPN. No se ha establecido una asociación causal entre Dupixent® y estas condiciones.

- Síntomas agudos de asma o enfermedad deteriorante

Dupixent® no debe usarse para tratar los síntomas agudos de asma o las exacerbaciones agudas. No use Dupixent® para tratar el broncoespasmo agudo o el estado asmático.

- Reducción de la dosis de corticosteroides:

No interrumpa bruscamente los corticosteroides sistémicos, tópicos o inhalados al inicio de la terapia con Dupixent®. Las reducciones en la dosis de corticosteroides,

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



si corresponde, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión directa de un médico. La reducción en la dosis de corticosteroides puede estar asociada con síntomas de abstinencia sistémica y / o desenmascarar afecciones previamente suprimidas por la terapia sistémica con corticosteroides.

- Infección por helmintos

Se excluyó la participación de pacientes con infecciones por helmintos conocidas en estudios clínicos. Se desconoce si Dupixent® influirá en la respuesta inmunitaria contra las infecciones por helmintos. Proporcione tratamiento a los pacientes con infecciones por helmintos preexistentes antes de iniciar la administración de Dupixent®. Si los pacientes se infectan mientras reciben tratamiento con Dupixent® y no responden al tratamiento antihelmíntico, suspenda el tratamiento con Dupixent® hasta que se resuelva la infección.

- Afecciones atópicas concomitantes

Se debe aconsejar a los pacientes con dermatitis atópicas o RSCcPN que tienen asma comórbida que no ajusten su tratamiento sin consultar con sus médicos. Al suspender el tratamiento con Dupixent®, considere los efectos potenciales sobre otras afecciones atópicas.

Vacunaciones

Las vacunas vivas y vivas atenuadas no se deben administrar simultáneamente con dupilumab, ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia clínica. Se evaluaron las respuestas inmunitarias a la vacuna TdaP y la vacuna meningocócica de polisacárido. Se recomienda actualizar a los pacientes con inmunizaciones vivas y vivas atenuadas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes del tratamiento con dupilumab.

Nuevas reacciones adversas:

- Dermatitis Atópica

Adultos

En la muestra agrupada de exposición general, se trataron con Dupixent® 2526 pacientes con dermatitis atópica en total en estudios clínicos controlados y sin controlar. De estos, 739 pacientes fueron expuestos durante 1 año por lo menos.

Se evaluó la seguridad de la monoterapia con Dupixent® durante la semana 16 según datos de tres estudios multicéntricos, aleatorizados, a doble ciego, controlados con

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



placebo (SOLO 1, SOLO 2 y un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis), que incluían 1564 pacientes adultos con dermatitis atópica (AD) de moderada a grave. La población del estudio tenía una media de edad de 38,2 años, el 41,1 % era de sexo femenino, el 67,9 % era de raza blanca, el 21,9 % era de raza asiática, el 7,1 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas, como asma (39,6 %), rinitis alérgica (49,0 %), alergia a alimentos (37,3 %) y conjuntivitis alérgica (23,1 %).

Se evaluó la seguridad de Dupixent® con corticosteroides tópicos (topical corticosteroids, TCS) concomitantes según datos de un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (CHRONOS). Se trató a un total de 740 pacientes durante un máximo de 52 semanas. La población del estudio tenía una media de edad de 37,1 años, el 39,7 % era de sexo femenino, el 66,2 % era de raza blanca, el 27,2 % era de raza asiática, el 4,6 % era de raza negra, y se informaron afecciones atópicas comórbidas como asma (39,3 %), rinitis alérgica (42,8 %), alergia a alimentos (33,4 %) y conjuntivitis alérgica (23,2 %).

En los estudios con monoterapia, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W (cada 2 semanas), del 1,5 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW (una vez por semana) y 1,9 % del grupo de placebo. Un paciente que recibía Dupixent® suspendió el tratamiento debido a una reacción adversa: conjuntivitis alérgica.

En el estudio con TCS concomitante, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 1,8 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W + TCS, del 2,9 % del grupo de 300 mg de Dupixent® QW + TCS y del 7,6 % del grupo de placebo + TCS. Tres pacientes que recibían Dupixent® suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa: una reacción en el lugar de la inyección (2 pacientes) y prurito ocular (1 paciente).

La Tabla 2 resume las reacciones adversas que ocurrieron en 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® durante las primeras 16 semanas del tratamiento en estudios controlados con placebo.

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



Tabla 2: Reacciones adversas con Dupixent® que ocurrieron en ≥ 1 % de los pacientes con dermatitis atópica tratados hasta la semana 16 en estudios controlados con placebo

Reacción adversa	Dupixent® Monoterapia ^a			Dupixent® + TCS ^b		
	Placebo N = 517 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W N = 529 n (%)	Dupixent® 300 mg QW N = 518 n (%)	Placebo + TCS N = 315 n (%)	Dupixent® 300 mg Q2W + TCS N = 110 n (%)	Dupixent® 300 mg QW + TCS N = 315 n (%)
Reacciones en la zona de inyección	28 (5,4 %)	51 (9,6 %)	72 (13,9 %)	18 (5,7 %)	11 (10,0 %)	50 (15,9 %)
Conjuntivitis alérgica	5 (1,0 %)	16 (3,0 %)	12 (2,3 %)	10 (3,2 %)	7 (6,4 %)	22 (7,0 %)
Blefaritis	1 (0,2 %)	2 (0,4 %)	6 (1,2 %)	2 (0,6 %)	5 (4,5 %)	8 (2,5 %)
Conjuntivitis	3 (0,6 %)	21 (4,0 %)	20 (3,9 %)	1 (0,3 %)	0	1 (0,3 %)
Herpes bucal	8 (1,5 %)	20 (3,8 %)	13 (2,5 %)	5 (1,6 %)	3 (2,7 %)	8 (2,5 %)
Prurito ocular	1 (0,2 %)	3 (0,6 %)	2 (0,4 %)	2 (0,6 %)	2 (1,8 %)	9 (2,9 %)
Conjuntivitis bacteriana	2 (0,4 %)	7 (1,3 %)	8 (1,5 %)	2 (0,6 %)	1 (0,9 %)	6 (1,9 %)
Ojo seco	0	1 (0,2 %)	6 (1,2 %)	1 (0,3 %)	2 (1,8 %)	3 (1,0 %)
Herpes simple ^c	4 (0,8 %)	9 (1,7 %)	4 (0,8 %)	1 (0,3 %)	1 (0,9 %)	4 (1,3 %)
Eosinofilia	2 (0,4 %)	9 (1,7 %)	1 (0,2 %)	0	1 (0,9 %)	1 (0,3 %)

^a Datos de seguridad de un estudio de fase 2 para determinar el rango de la dosis, y de los estudios SOLO 1 y SOLO 2.

^b Datos de seguridad del estudio CHRONOS. Los pacientes recibían terapia de base con TCS.

^c En estudios clínicos, los casos de herpes simple eran mucocutáneos, por lo general de gravedad entre leve y moderada, y no incluyeron eccema herpético. Se informaron casos de eccema herpético por separado, y la incidencia fue más baja en pacientes tratados con Dupixent® en comparación con placebo.

El perfil de seguridad de Dupixent® + TCS hasta la semana 52 coincide con el perfil de seguridad observado en la semana 16.

Las reacciones adversas se describen por el sistema de clase de órgano y frecuencia usando la siguiente convención: Muy frecuente y poco frecuente y <1 %, rara y $<0,1$ %; muy rara $<0,01$ %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).



Tabla 3: Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de dermatitis atópica^a

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuente	Conjuntivitis (4%) Herpes oral (3,8%) Conjuntivitis bacterial (1,9%) Herpes simple ^b (1,7%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Frecuente	Eosinofilia (1,7%)
Trastornos oculares	Frecuente	Conjuntivitis alérgica (7,0%) Prurito ocular (2,9%) Blefaritis (4,5%) Ojo seco (1,8%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuente	Reacción en el sitio de inyección (15,9%)

^a Datos combinados de los estudios clínicos de monoterapia controlada con placebo (SOLO 1, SOLO 2 y fase 2, datos del estudio de rango de dosis) y estudio de terapia concomitante con TCS controlada con placebo (CHRONOS) en Dermatitis Atópica, pacientes expuestos a 300 mg cada dos semanas o 300 mg una vez a la semana, con o sin corticosteroides tópicos, hasta por 16 semanas.

^b En los estudios clínicos, los casos de herpes simple fueron mucocutáneos, generalmente de gravedad leve a moderada, y no incluye eczema herpético. Los casos de eccema herpético fueron reportados por separado y la incidencia fue numéricamente más baja en los pacientes tratados con Dupixent® en comparación con el placebo.

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 250 pacientes de 12 a 17 años de edad con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1526). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios realizados en adultos con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio de extensión abierto en pacientes de 12 a 17 años con dermatitis atópica de moderada a severa (AD-1434). El perfil de seguridad de Dupixent® en pacientes seguidos durante la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526.

El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® observado en adolescentes fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

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



Pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad)

La seguridad de Dupixent® se evaluó en un estudio de 367 pacientes de 6 a 11 años de edad con dermatitis atópica severa (AD-1652). El perfil de seguridad de Dupixent® en estos pacientes en seguimiento hasta la semana 16 fue similar al perfil de seguridad de los estudios en adultos y adolescentes con dermatitis atópica.

La seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS fue evaluada en un estudio de extensión abierto en 368 pacientes entre 6 y 11 años de edad con dermatitis atópica (AD-1434.). Entre los pacientes que participaron en este estudio, 110 (29,9%) tenían dermatitis atópica moderada y 72 (19,6%) severa al momento de la inscripción en el estudio AD-1434.

El perfil de seguridad de Dupixent® +TCS en pacientes en seguimiento hasta la semana 52 fue similar al perfil de seguridad observado en la semana 16 en el estudio AD-1526. El perfil de seguridad a largo plazo de Dupixent® +TCS observado en pacientes pediátricos fue consistente con el observado en adultos con dermatitis atópica.

- Asma

Se evaluó un total de 2888 pacientes adolescentes y adultos con asma de moderada a grave en 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (DRI12544, QUEST y VENTURE). De estos, 2678 tenían antecedentes de 1 o más exacerbaciones graves el año previo a la inscripción, a pesar del uso habitual de corticosteroides inhalados de medio a alto más un controlador adicional de (DRI12544 y QUEST). Se inscribió un total de 210 pacientes con asma dependiente de corticosteroides orales que recibían una dosis alta de corticosteroides inhalados más hasta dos controladores adicionales (VENTURE). La población de seguridad (DRI12544 y QUEST) tenía una media de edad de 48,1 años, el 63,4 % era de sexo femenino, el 81,9 % era de raza blanca, el 12,5 % eran asiáticos, el 4,4 % era de raza negra, el 76,9 % informó infecciones atópicas comórbidas tales como, rinitis alérgica (67,5 %), conjuntivitis alérgica (14,5 %), rinosinusitis crónica (17,3 %), poliposis nasal (12,3 %), dermatitis atópica (9,7 %) y alergia a los alimentos (8,5 %).

Dupixent® 200 mg o de 300 mg se administró por vía subcutánea cada dos semanas, tras una dosis inicial de 400 mg o 600 mg, respectivamente.

En los estudios DRI12544 y QUEST, la proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 3,2 % del grupo de 200 mg de Dupixent® Q2W, del 6,1 % del grupo de 300 mg de Dupixent® Q2W y del 4,3 % del grupo de placebo.

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



La tabla 4 resume las reacciones adversas que se produjeron con una frecuencia de al menos el 3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y a mayor velocidad que en sus respectivos grupos de comparador en los estudios DRI12544 y QUEST.

La frecuencia de las reacciones adversas se describe en la siguiente convención: Muy frecuente 10 %; frecuente 1 y %; poco frecuente 0,1 y <1 %, rara 0,01 y <0,1 %; muy rara <0,01 %; se desconoce *(no puede estimarse según los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron en ≥3 % de los grupos de Dupixent® DRI12544 y QUEST

Reacción adversa	DRI12544 y QUEST		
	Dupixent 200 mg Q2W N=779 n (%)	Dupixent 300 mg Q2W N=788 n (%)	Placebo N=792 n (%)
Eritema en el lugar de la inyección	97 (12,5 %)	132 (16,8 %)	47 (5,9 %)
Edema en el lugar de la inyección	27 (3,5 %)	48 (6,1 %)	8 (1,0 %)
Prurito en el lugar de la inyección	31 (4,0 %)	43 (5,5 %)	9 (1,1 %)

La seguridad a largo plazo de Dupixent® se evaluó en un estudio abierto de extensión en 2282 pacientes de 12 años o más con asma moderada a severa (TRAVERSE). En este estudio, los pacientes fueron seguidos por hasta 96 semanas, resultando 3169 pacientes-año en una exposición acumulada a Dupixent®. El perfil de seguridad de Dupixent® en TRAVERSE fue consistente con el perfil de seguridad observado en estudios pivotaes de asma por hasta 52 semanas de tratamiento. No se identificaron reacciones adversas adicionales.

Tabla 5. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de asma

Sistema de clase de órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Eritema en el sitio de inyección (14,6%)
	Frecuente	Edema en el sitio de inyección (4,8%)
	Frecuente	Prurito en el sitio de inyección (4,7%)

- Rinosinusitis Crónica Con Poliposis Nasal

Se evaluó a un total de 722 pacientes adultos con rinosinusitis crónica con poliposis nasal (RSCcPN) en 2 ensayos aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos de 24 a 52 semanas de duración (SINUS-24 y SINUS-52).

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



El grupo de seguridad consistió en datos de las primeras 24 semanas de tratamiento.

En el grupo de seguridad, la proporción de sujetos que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos fue de 2,0 % del grupo de Dupixent® 300 mg C2S y 4,6 % del grupo de placebo.

En la Tabla 6 se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una tasa de al menos el 1 % de los pacientes tratados con Dupixent® y con una tasa mayor que en sus respectivos grupos de comparador en SINUS-24 y SINUS- 52.

Tabla 6: Reacciones adversas que se produjeron en ≥ 1 % del grupo de Dupixent® en SINUS-24 y SINUS-52 y mayor que el placebo (grupo de seguridad de 24 semanas)

Reacción adversa	SINUS-24 y SINUS-52	
	Dupixent® 300 mg Q2W N = 440 n (%)	Placebo N = 282 n (%)
Reacciones en el lugar de la inyección ^a	20 (4,5 %)	6 (2,1 %)
Conjuntivitis	6 (1,4 %)	0 (0 %)

^a Entre las reacciones en el lugar de la inyección se incluyen reacciones en el lugar de la inyección e hinchazón

El perfil de seguridad de Dupixent® hasta la semana 52 fue generalmente congruente con el perfil de seguridad observado en la semana 24.

Tabla 7. Lista de reacciones adversas en estudios clínicos de la RSCcPN

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Frecuente	Conjuntivitis (1,4 %)
<i>Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración</i>	Frecuente	Reacción en el lugar de inyección (3,4 %) Hinchazón en el lugar de inyección (1,4 %)

- Descripción De Las Reacciones Adversas Seleccionadas:

Hipersensibilidad

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



Se ha informado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia y enfermedad del suero o reacciones similares a la enfermedad del suero. Eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis. Los eventos relacionados con conjuntivitis y queratitis ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes con dermatitis atópica que recibieron Dupixent®. La mayoría de los pacientes con conjuntivitis o queratitis se recuperaron o se estaban recuperando durante el período de tratamiento. Entre los pacientes con asma, la frecuencia de conjuntivitis y queratitis fue baja y similar entre Dupixent® y placebo. En pacientes con RSCcPN, la frecuencia de conjuntivitis fue baja, aunque la frecuencia en el grupo Dupixent® fue mayor que en el grupo placebo. No se reportaron casos de queratitis en el programa de desarrollo de RSCcPN.

Eosinófilos

Los pacientes tratados con Dupixent® presentaron un mayor aumento inicial medio con respecto al basal en el recuento de eosinófilos en comparación con los pacientes tratados con placebo. Los recuentos de eosinófilos disminuyeron a los niveles casi basales durante el tratamiento del estudio. Los recuentos de eosinófilos continuaron disminuyendo por debajo del valor inicial durante el estudio abierto de extensión en pacientes con asma.

En todas las indicaciones, la incidencia de eosinofilia emergente al tratamiento (células/mcL) fue similar en los grupos de Dupixent® y de placebo. Se informó eosinofilia emergente al tratamiento (células/mcL) en <2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y <0,5 % en pacientes tratados con placebo.

Infecciones

En dermatitis atópica, asma y RSCcPN, la tasa de infecciones graves fue similar entre los pacientes tratados con Dupixent® y los tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones o infecciones graves con Dupixent® en comparación con placebo en estudios clínicos de dermatitis atópica. Se informaron infecciones graves en el 0,5 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,0 % de los pacientes tratados con placebo, en estudios clínicos con monoterapia de 16 semanas. Se informaron infecciones graves en el 0,2 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 0,6 % de los pacientes tratados con placebo, en el estudio CHRONOS de 52 semanas.

No se observó ningún aumento en la incidencia global de infecciones con Dupixent® en comparación con el placebo en el grupo de seguridad para estudios clínicos de asma. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se notificaron infecciones graves en el 1,0% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1% de los pacientes tratados con placebo. En el estudio QUEST de 52 semanas, se notificaron infecciones

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



graves en el 1,3% de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,4% de los pacientes tratados con placebo.

No se observó un aumento en la incidencia general de infecciones con Dupixent® en comparación con placebo en el grupo de seguridad de los estudios clínicos de RSCcPN. En el grupo de seguridad de 24 semanas, se informaron infecciones graves en 0,7 % de los pacientes tratados con Dupixent® y en el 1,1 % de los pacientes tratados con placebo. En el estudio SINUS-52 de 52 semanas, se informaron infecciones graves en el 1,3 % de los pacientes tratados con Dupixent® y 1,3 % de los pacientes tratados con placebo.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad con dupilumab.

Aproximadamente 5 % de los pacientes con dermatitis atópica, asma o RSCcPN que recibieron Dupixent® 300 mg cada dos semanas durante 52 semanas desarrolló anticuerpos contra el fármaco (anti-drug antibody, ADA) a dupilumab; aproximadamente 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y de aproximadamente el 2 % tuvieron anticuerpos neutralizantes. Resultados similares fueron observados en pacientes pediátricos (6 a 11 años de edad) con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas o 300mg cada 4 semanas por 16 semanas.

Aproximadamente el 16% de pacientes adolescentes con dermatitis atópica quienes recibieron Dupixent® 300 mg o 200mg cada dos semanas por 16 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 3 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 5 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Aproximadamente el 9 % de los pacientes con asma que recibieron Dupixent® 200 mg cada dos semanas durante 52 semanas presentaron anticuerpos contra dupilumab; aproximadamente el 4 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 4 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

Independientemente de la edad de la población, aproximadamente del 2 al 4 % de los pacientes con en los grupos de placebo fueron positivos para anticuerpos contra Dupixent®; aproximadamente el 2 % mostró respuestas de ADA persistentes y aproximadamente el 1 % tuvo anticuerpos neutralizantes.

En general, las respuestas de ADA no estuvieron asociadas con impacto en la exposición, la seguridad, o la eficacia de Dupixent®. Menos del 1 % de los pacientes

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



que recibieron Dupixent® en regímenes de dosificación aprobados, presentó respuestas de ADA de títulos más altos, asociadas con disminución de la exposición y la eficacia. Además, hubo un paciente con enfermedad del suero y uno con reacción similar a la enfermedad del suero ($< 0,1\%$) asociado con altos niveles de ADA.

La incidencia observada de respuestas de ADA y actividad neutralizante persistentes, en el ensayo, depende en mayor medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo usado.

Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y el estado de la enfermedad subyacente del paciente en particular. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Dupixent® y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

Experiencia post-comercialización

Se ha informado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de Dupixent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la estimada a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Erupción facial

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



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido

conjuntivo:

- Artralgia

Trastornos oculares:

- Queratitis, queratitis ulcerosa

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

3.5.6. VAXIGRIP TETRA

Expediente : 20147296
Radicado : 20211279195
Fecha : 14/12/2021
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición: Cada jeringa prellenada de 0,5mL contiene:

15 mcg de Cepa A/VICTORIA/2570/2019 PDM09 (H1N1) - Cepa análoga (A/VICTORIA/2570/2019, IVR-215)

15 mcg de Cepa A/DARWIN/9/2021 (H3N2) - Cepa análoga (A/DARWIN/9/2021, IVR-228)

15 mcg de Cepa B/AUSTRIA/1359417/2021 (LINAJE B/VICTORIA) - Cepa análoga (B/MICHIGAN/01/2021, Tipo salvaje)

15 mcg de Cepa B/PHUKET/3073/2013 (LINAJE B/YAMAGATA) - Cepa análoga (B/PHUKET/3073/2013, Tipo salvaje)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

RCP/IPP:

Indicaciones terapéuticas:

Vaxigrip Tetra está indicado para prevenir la gripe causada por los dos subtipos virales de la gripe A y los dos tipos virales de la gripe B contenidos en la vacuna para:

- la inmunización activa de adultos, incluyendo las mujeres embarazadas y los niños a partir de 6 meses de edad.

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



- la protección pasiva de bebés de menos de 6 meses de edad y nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo. Vaxigrip Tetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

Inserto:

1. Qué es VAXIGRIP TETRA, suspensión inyectable en jeringa precargada y para qué se utiliza Grupo farmacoterapéutico: vacuna contra la gripe

- código ATC: J07BB02.

VaxigripTetra es una vacuna. Esta vacuna que se le administra a usted o a su hijo a partir de 6 meses de edad ayuda a protegerle a usted o a proteger a su hijo contra la gripe.

Cuando una persona recibe VaxigripTetra, el sistema inmunitario (el sistema de las defensas naturales del organismo) desarrolla su propia protección (anticuerpos) contra la enfermedad. Cuando se administra durante el embarazo, la vacuna ayuda a proteger a la mujer embarazada pero también ayuda a proteger a su hijo(s), desde el nacimiento hasta 6 meses de edad aproximadamente, gracias a la transmisión de la protección de la madre al hijo durante el embarazo. Ninguno de los componentes de la vacuna puede provocar la gripe. VaxigripTetra debe usarse según las recomendaciones oficiales.

La gripe es una enfermedad que puede propagarse rápidamente y que está causada por diferentes cepas que pueden cambiar cada año. Debido al posible cambio de las cepas que circulan cada año y de la duración de la protección prevista de la vacuna, se recomienda vacunarse cada año. El riesgo más alto de contraer la gripe es durante los meses más fríos. Si usted o su hijo no han sido vacunados en otoño, todavía es posible hacerlo hasta la primavera, ya que usted o su hijo corren el riesgo de contraer la gripe hasta esta estación. Su médico podrá aconsejarle sobre cuál es el mejor momento para que se vacune. VaxigripTetra está destinado a proteger a usted o a su hijo contra las cuatro cepas del virus contenidas en la vacuna, después de unas 2 o 3 semanas de la inyección. Además, si usted o su hijo están expuestos justo antes o después de la vacunación, usted o su hijo pueden todavía desarrollar la enfermedad, ya que el periodo de incubación de la gripe es de varios días. La vacuna no protegerá a usted o a su hijo contra los resfriados a pesar de que algunos síntomas se parezcan a los de la gripe.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9. Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda.

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



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

- Inserto allegado mediante radicado No. 20211279195
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20211279195

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia como solicita el interesado, con la siguiente información:

- Inserto allegado mediante radicado No. 20211279195
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20211279195

RCP/IPP:

Indicaciones terapéuticas:

Vaxigrip Tetra está indicado para prevenir la gripe causada por los dos subtipos virales de la gripe A y los dos tipos virales de la gripe B contenidos en la vacuna para:

- la inmunización activa de adultos, incluyendo las mujeres embarazadas y los niños a partir de 6 meses de edad.
- la protección pasiva de bebés de menos de 6 meses de edad y nacidos de mujeres vacunadas durante el embarazo. Vaxigrip Tetra debe ser usada siguiendo recomendaciones oficiales.

Inserto:

1. Qué es VAXIGRIP TETRA, suspensión inyectable en jeringa precargada y para qué se utiliza Grupo farmacoterapéutico: vacuna contra la gripe

- código ATC: J07BB02.

VaxigripTetra es una vacuna. Esta vacuna que se le administra a usted o a su hijo a partir de 6 meses de edad ayuda a protegerle a usted o a proteger a su hijo contra la gripe.

Cuando una persona recibe VaxigripTetra, el sistema inmunitario (el sistema de las defensas naturales del organismo) desarrolla su propia protección (anticuerpos) contra la enfermedad. Cuando se administra durante el embarazo, la vacuna ayuda a

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



proteger a la mujer embarazada pero también ayuda a proteger a su hijo(s), desde el nacimiento hasta 6 meses de edad aproximadamente, gracias a la transmisión de la protección de la madre al hijo durante el embarazo. Ninguno de los componentes de la vacuna puede provocar la gripe. VaxigripTetra debe usarse según las recomendaciones oficiales.

La gripe es una enfermedad que puede propagarse rápidamente y que está causada por diferentes cepas que pueden cambiar cada año. Debido al posible cambio de las cepas que circulan cada año y de la duración de la protección prevista de la vacuna, se recomienda vacunarse cada año. El riesgo más alto de contraer la gripe es durante los meses más fríos. Si usted o su hijo no han sido vacunados en otoño, todavía es posible hacerlo hasta la primavera, ya que usted o su hijo corren el riesgo de contraer la gripe hasta esta estación. Su médico podrá aconsejarle sobre cuál es el mejor momento para que se vacune. VaxigripTetra está destinado a proteger a usted o a su hijo contra las cuatro cepas del virus contenidas en la vacuna, después de unas 2 o 3 semanas de la inyección. Además, si usted o su hijo están expuestos justo antes o después de la vacunación, usted o su hijo pueden todavía desarrollar la enfermedad, ya que el periodo de incubación de la gripe es de varios días. La vacuna no protegerá a usted o a su hijo contra los resfriados a pesar de que algunos síntomas se parezcan a los de la gripe.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los principios activos, a alguno de los excipientes o a cualquier compuesto que pudiera estar presente como traza, tales como huevo (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9. Se debe posponer la vacunación en caso de infección febril moderada o grave o de enfermedad aguda.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20211279195.

3.5.7. NOVOLIN ® N INSULINA DE 100 UI/ML

Expediente : 38294
Radicado : 20211285935
Fecha : 17/12/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 100 UI de Insulina Humana DNA recombinante
Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

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



Novolin® n está indicado para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hiperglucemia una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. Hipoglucemia en la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia. En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución. Cambio desde otras insulinas la transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (dna recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a novolin® n desde otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a novolin® n, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses. Reacciones en la zona de inyección como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con novolin® n. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Las suspensiones de insulina no deben utilizarse en bombas para infusión de insulina combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación

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



des tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto para pacientes del producto Novolin® N100U/mL basado en STF 2021 allegado mediante radicado No. 20211285935
- Información para prescribir basado en CCDSv16 allegado mediante radicado No. 20211285935

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. Novolin® N puede utilizarse solo o mezclado con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar como insulina basal (inyección vespertina y/o matutina) con insulina de acción rápida administrada en los alimentos.

Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina. También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

Vía de administración

Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca deben administrarse intravenosamente.

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



Novolin® N por lo regular se administra de manera subcutánea por inyección en el muslo.

Si fuera conveniente, pueden usarse también la pared abdominal, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Ver secciones reacciones adversas y precauciones y advertencias). La inyección por vía subcutánea en el muslo da lugar a una absorción más lenta y menos variable, en comparación con los demás sitios de inyección.

Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Novolin® N se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Los viales de Novolin® N deberán usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

Nuevas precauciones y advertencias

Hiperglucemia

Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días. Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina. La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

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



Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® N y otras insulinas

Reacciones en la zona de inyección

Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® N no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para

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



descartar signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema.

Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardiaco ocurre.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Nuevas reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente manera: Muy

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común – Urticaria, sarpullido
	Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco común – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco común – Trastornos refractarios
	Muy raro – Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común - Edema

- *Ver sección Descripción de Reacciones adversas seleccionadas*

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

- *Ver sección Descripción de Reacciones adversas seleccionadas*

Descripción de Reacciones adversas Seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema

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



angineurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara, pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea) puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua rotación del sitio de inyección dentro del área dada, puede reducir o prevenir este tipo de reacciones (Ver sección de precauciones y advertencias).

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar el producto de la referencia como solicita el interesado, con la siguiente información:

- **Modificación de dosificación / grupo etario**
- **Modificación de precauciones y advertencias**
- **Modificación de reacciones adversas**

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis es individual y se determina de acuerdo con las necesidades del paciente. El requerimiento de insulina individual se encuentra normalmente entre 0.3 y 1.0 UI/kg/día. El requerimiento de insulina diario puede ser mayor en pacientes con resistencia a la insulina (por ejemplo, durante la pubertad o debido a la obesidad) e inferior en pacientes en los que exista una producción residual de insulina endógena.

El médico determina si se requieren una o varias inyecciones diarias. Novolin® N puede utilizarse solo o mezclado con alguna insulina de acción rápida. En un entorno de terapia intensiva con insulina, las suspensiones se pueden utilizar como insulina basal (inyección vespertina y/o matutina) con insulina de acción rápida administrada en los alimentos.

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



Ajustes de la dosis

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y los estados febriles, por lo general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes de hígado, riñón o que afectan la glándula suprarrenal, pituitaria o tiroides pueden requerir cambios en la dosis de insulina. También puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente cambia su actividad física o su dieta habitual.

Asimismo, podría resultar necesario ajustar la dosis si se cambia al paciente de una preparación de insulina a otra.

Vía de administración

Para uso subcutáneo. Las suspensiones de insulina nunca deben administrarse intravenosamente.

Novolin® N por lo regular se administra de manera subcutánea por inyección en el muslo.

Si fuera conveniente, pueden usarse también la pared abdominal, la región glútea o los músculos deltoides.

Los sitios de inyección siempre deben ser rotados dentro de la misma zona con el fin de reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Ver secciones reacciones adversas y precauciones y advertencias). La inyección por vía subcutánea en el muslo da lugar a una absorción más lenta y menos variable, en comparación con los demás sitios de inyección.

Su inyección en el pliegue de la piel minimiza el riesgo de una inyección intramuscular no intencionada. La aguja se debe mantener bajo la piel por lo menos durante 6 segundos para asegurarse de que ha inyectado la dosis completa.

Novolin® N se acompaña de un folleto en el empaque que proporciona instrucciones detalladas sobre el método de uso a seguir.

Los viales de Novolin® N deberán usarse con jeringas para insulina con la correspondiente escala de unidades.

Nuevas precauciones y advertencias

Hiperglucemia

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



Una posología inadecuada o la interrupción del tratamiento, especialmente en la diabetes tipo 1, pueden ocasionar hiperglucemia. Por lo general, los primeros síntomas de la hiperglucemia aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de varias horas o días.

Incluyen sed, poliuria, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca enrojecida, sequedad en la boca, pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona.

Hipoglucemia

En la diabetes tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a una cetoacidosis diabética, potencialmente letal. Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina.

La omisión de una comida y el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir hipoglucemia.

En pacientes cuyo control de glucosa en sangre ha mejorado significativamente, por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensificada, los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden cambiar por lo que deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga evolución.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina debe realizarse bajo una estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, marca (fabricante), tipo (insulina de acción rápida, bifásica, prolongada, etc.), origen (insulina animal, humana o análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (ADN recombinante contra insulina de origen animal), pueden hacer necesario un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a Novolin® N de otro tipo de insulina pueden requerir un mayor número de inyecciones diarias o un ajuste en la dosis administrada de su medicamento de insulina habitual. Si es necesario un ajuste de la dosis en un paciente que cambia a Novolin® N, éste puede llevarse a cabo con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Evitar confusiones accidentales o errores de medicación

Los pacientes deben ser instruidos en revisar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección con el fin de evitar confusiones accidentales entre Novolin® N y otras insulinas

Reacciones en la zona de inyección

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



Como en cualquier terapia con insulina, pueden producirse reacciones en el sitio de inyección, como son dolor, prurito, urticaria, hinchazón e inflamación. Una rotación continua de los sitios de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones normalmente desaparecen en pocos días o incluso semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la interrupción del tratamiento con Novolin® N. Algunos pacientes que experimentaron reacciones hipoglucémicas al cambiar de una insulina de origen animal informaron que los síntomas de aviso de hipoglucemia iniciales fueron menos pronunciados o distintos a aquellos experimentados con su insulina anterior. Se recomienda que antes de viajar a diferentes zonas horarias el paciente consulte a su médico, ya que, al hacerlo, los momentos en que debe tomar la insulina y los alimentos pueden variar. Debido al riesgo de precipitación en los catéteres de la bomba, Novolin® N no deberá utilizarse en bombas de insulina para infusiones de insulina subcutáneas continuas.

Combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca congestiva al utilizar tiazolidindionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto debe de ser tomado en cuenta si se contempla administrar un tratamiento con la combinación de tiazolidindionas y medicamentos a base de insulina. Si la combinación es usada, los pacientes deben de ser observados para descartar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe de suspender la administración de tiazolidindionas si algún deterioro cardíaco ocurre.

Anticuerpos contra la insulina

La administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina.

En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Se debe instruir a los pacientes para que realicen la rotación continua de la zona de la inyección y reduzcan el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un riesgo potencial de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha reportado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada resulta en hipoglucemia. Se recomienda controlar la

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



glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Nuevas reacciones adversas:

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento es la hipoglucemia. En ensayos clínicos y durante la comercialización, la frecuencia varía según el tipo de paciente, los regímenes de dosis y el nivel de control glucémico, por favor vea la sección c más adelante.

Al inicio del tratamiento con insulina pueden presentarse anomalías refractarias, edema y reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematoma, tumefacción y prurito en el sitio de inyección). Estas reacciones son usualmente de naturaleza transitoria. La rápida mejoría en el control glucémico puede estar asociada con neuropatía aguda dolorosa, que suele ser reversible. El incremento de la terapia con insulina y una mejora abrupta en el control glucémico puede estar asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se listan a continuación están basadas en la información de estudio clínico y se clasifican de acuerdo a la frecuencia MedDRA y al Sistema de Clase Orgánico. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo a la siguiente manera: Muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse a partir de la información disponible).

Trastornos del sistema inmunológico	Poco común – Urticaria, sarpullido
	Muy raro – Reacciones anafilácticas
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy común – Hipoglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco común – Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco común – Trastornos refractarios
	Muy raro – Retinopatía diabética

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



Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Poco común – Lipodistrofia*
Trastornos generales y malestares en el sitio de administración	Poco común – Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común - Edema

- *Ver sección Descripción de Reacciones adversas seleccionadas*

Las reacciones adversas listadas a continuación se basan en fuentes posteriores de la comercialización de acuerdo con la clasificación de frecuencia y sistema órgano clase de la MedDRA

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo	No conocido – Amiloidosis cutánea*
---	------------------------------------

- *Ver sección Descripción de Reacciones adversas seleccionadas*

Descripción de Reacciones adversas Seleccionadas

Reacciones Anafilácticas

La aparición de reacciones de hipersensibilidad generalizadas (incluyendo erupción cutánea generalizada, prurito, sudoración, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultad para respirar, palpitaciones, reducción de la presión arterial y síncope/pérdida de la conciencia) es muy rara, pero puede ser potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Puede ocurrir que la dosis de insulina sea demasiado alta en relación con la insulina requerida. La hipoglucemia grave puede producir pérdida de conocimiento y/o convulsiones y puede resultar en daño temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Por lo general, los síntomas de la hipoglucemia pueden ocurrir repentinamente. Los cuales pueden ser sudores fríos, empaldecimiento, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Trastornos en la piel y el tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia y amiloidosis cutánea) puede ocurrir en el sitio de inyección y demorar la absorción local de insulina. La continua

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



rotación del sitio de inyección dentro del área dada puede reducir o prevenir este tipo de reacciones (Ver sección de precauciones y advertencias).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto para pacientes del producto Novolin® N100U/mL basado en STF 2021 y la información para prescribir basado en CCDSv16 allegados mediante radicado No. 20211285935.

3.6. RENOVAIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. ENTYVIO

Expediente : 20085224
Radicado : 20201208795 / 20211282469
Fecha : 14/12/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Expediente : 20085224
Radicado : 20201208795/ 20211282469
Fecha : 14/12/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S

Composición:
Cada vial contiene 300 mg de Vedolizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Enfermedad de Crohn:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la Enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Infecciones graves activas, como tuberculosis (TB), sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Precauciones y advertencias:

Este producto contiene sacarosa. Se deben considerar los beneficios y riesgos si se administra a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa. Además, en las 2 primeras perfusiones, es necesario monitorizarlos durante aproximadamente 2 horas después de haber finalizado la perfusión para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. En todas las perfusiones posteriores se debe monitorizar a los pacientes durante aproximadamente 1 hora después de haber finalizado la perfusión.

Trazabilidad:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada. Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos). Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

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

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





Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local. Si se diagnostica una tuberculosis latente, se debe iniciar un tratamiento antituberculoso adecuado según las recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento con vedolizumab. Si se diagnostica tuberculosis a pacientes durante el tratamiento con vedolizumab, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección de tuberculosis se resuelva.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4\beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

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



El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes.

De forma general, los pacientes previamente tratados con natalizumab deben esperar un mínimo de 12 semanas antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, a menos que la condición clínica del paciente indique lo contrario.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas de microorganismos vivos en pacientes tratados con vedolizumab. La administración de vacunas contra la gripe debe ser mediante inyección en consonancia con la práctica clínica habitual.

La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debe considerar sólo si los beneficios son claramente superiores a los riesgos.

Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

La inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn puede tardar hasta 14 semanas en algunos pacientes. No se conocen completamente los motivos de esto, pero se cree que puede estar relacionado con el mecanismo de acción. Este hecho debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes con enfermedad activa grave al inicio y que no hayan sido tratados previamente con antagonistas del TNF- α .

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



Los análisis exploratorios por subgrupos de los ensayos clínicos en enfermedad de Crohn sugieren que, cuando se administra a pacientes que no han recibido un tratamiento concomitante con corticosteroides, vedolizumab puede ser menos eficaz en lo que respecta a la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn que en pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento concomitante con corticosteroides (con independencia de los inmunomoduladores concomitantes).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Vedolizumab ha sido estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con colitis ulcerativa (GEMINI I) o con enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos estudios controlados de 52 semanas, (GEMINI I y II) que involucraban 1434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, 2 y luego cada ocho semanas o cada cuatro semanas hasta por 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo hasta por 52 semanas, se reportaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y 78% de los pacientes tratados con el placebo. Luego de las 52 semanas, el 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de dosificación de cada ocho semanas y cada cuatro semanas, en los ensayos clínicos de fase III. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9% para los pacientes tratados con vedolizumab y del 10% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados de 52 semanas, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea y tos. Las reacciones relacionadas con la infusión se reportaron en el 4% de los pacientes que recibieron vedolizumab.

En el ensayo clínico de inducción, controlado por placebo y de una menor duración (10 semanas), los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares, pero se presentaron a una frecuencia menor que en los ensayos de mayor duración (52 semanas).

Otros 279 pacientes se trataron con vedolizumab en la semana 0 y en la semana 2 y luego se trataron con placebo hasta por 52 semanas. De estos pacientes, el 84% experimentó eventos adversos y el 15% experimentó eventos adversos serios.

Los pacientes (n = 1822) reclutados anteriormente en los estudios en fase II o III con vedolizumab fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administran 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones

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



Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Frecuencia/ Clasificación por órganos y Sistemas *	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		Náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia Fatiga

*RAMs incluidos como términos preferentes se basan
en MedDRA versión 14.0.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios controlados de 52 semanas, el 4% de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento adverso definido por el investigador como RRI. La mayoría de las RRI fueron leves o moderadas en intensidad y $<1\%$ resultó en la suspensión del tratamiento de estudio. Las RRI observadas generalmente se resolvieron sin intervención o con intervención mínima luego de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión se presentaron dentro de las 2 primeras horas.

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



De los pacientes que presentaron RRI, aquellos a los que se suministró vedolizumab presentaron más RRI dentro de las primeras dos horas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las RRI no fueron serias y se presentaron durante la infusión o dentro de la primera hora después de completar la infusión.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente de enfermedad de Crohn, durante la segunda infusión (los síntomas reportados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial, sarpullido y aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y se controló de manera exitosa mediante la suspensión de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa. En pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 y luego placebo, no se observó incremento en la tasa de RRI luego del retratamiento con vedolizumab después del momento de la pérdida de la respuesta.

Infecciones

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones fue de 0,85 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por año-paciente en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de pacientes continuaron con el tratamiento de vedolizumab luego de que resolvió la infección. En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por año paciente en los pacientes tratados con placebo. A lo largo del tiempo, no se presentó un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

Se han reportado infecciones graves en los estudios controlados y abiertos en adultos tratados con vedolizumab, las cuales incluyeron tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por Salmonella, meningitis por Listeria y colitis citomegaloviral.

Inmunogenicidad

En los estudios controlados de 52 semanas, vedolizumab mostró una tasa de inmunogenicidad de 4% (56 de 1434 pacientes que recibieron tratamiento continuo con vedolizumab fueron positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en cualquier momento durante el tratamiento). Nueve de esos 56 pacientes fueron positivos persistentes (positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en dos o más visitas del estudio) y 33 pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra vedolizumab.

La frecuencia con la que se detectaron anticuerpos antivedolizumab en pacientes 16 semanas después de la última dosis de vedolizumab (aproximadamente cinco veces la vida media luego de la última dosis) fue de aproximadamente 10% en los estudios controlados de 52 semanas.

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



En los estudios controlados de 52 semanas, el 5% (3 de 61) de los pacientes que presentaron un evento adverso calificado como RRI por el investigador, fueron positivos para anticuerpos anti-vedolizumab de forma persistente.

En general, no se encontró correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos antivedolizumab y la respuesta clínica o los eventos adversos. Sin embargo, el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antivedolizumab fue demasiado limitado para hacer una evaluación definitiva.

Neoplasia maligna

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de presentar neoplasias malignas con el tratamiento de vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en marcha.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas a partir de entonces. El tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa se debe suspender si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 10. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Enfermedad de Crohn

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. La terapia para pacientes con Enfermedad de Crohn debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la Semana 141. Algunos pacientes que hayan

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



experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Corticosteroides

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en estudios clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración

Vedolizumab se debe administrar solamente por infusión intravenosa. Se debe reconstituir y posteriormente diluir, antes de la administración intravenosa. Vedolizumab se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos. No administrar en forma de bolo o push intravenoso. El polvo liofilizado de vedolizumab se debe reconstituir con agua estéril para inyección y se debe diluir en 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o en 250 mL de solución estéril de Lactato de Ringer antes de su administración. Luego de completar la infusión, enjuague con 30 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 30 mL de solución estéril de Lactato de Ringer. Se debe monitorizar a los pacientes durante y después de la infusión.

Instrucciones para la reconstitución y la infusión

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



1. Utilice técnica aséptica cuando prepare la solución de vedolizumab para infusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpie con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 mL de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (20°C-25°C), utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
3. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón y dirija el líquido de agua estéril para inyección hacia la pared del vial, con el fin de evitar la formación excesiva de espuma.
4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite energicamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilice el vial si el medicamento no se ha disuelto después de 30 minutos.
6. Antes de la dilución, inspeccionar la presencia de partículas y de decoloración en la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Una vez reconstituido, invierta suavemente el vial 3 veces.
8. Extraiga inmediatamente 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido, utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Añada los 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido a 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 250 mL de solución de Lactato de Ringer y mezcle suavemente la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de la bolsa de infusión antes de añadir vedolizumab). No añada otros medicamentos a la solución de infusión preparada ni al equipo utilizado para la infusión intravenosa. Administre la solución de infusión durante 30 minutos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014422 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20211282469

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



- Información para prescribir versión CCDS 1.0 allegado mediante radicado No. 20211282469

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 300 mg de Vedolizumab

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Colitis Ulcerativa:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Enfermedad de Crohn:

Vedolizumab está indicado para el tratamiento en pacientes adultos de la Enfermedad de Crohn activa moderada a grave, que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes a corticoesteroides, inmunomoduladores o antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad (como disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial y aumento en la frecuencia cardíaca) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones graves activas, como tuberculosis (TB), sepsis, citomegalovirus y listeriosis, e infecciones oportunistas como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

Precauciones y advertencias:

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



Este producto contiene sacarosa. Se deben considerar los beneficios y riesgos si se administra a pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa.

Administrar con precaución en pacientes con diabetes.

Vedolizumab debe ser administrado por un profesional de la salud preparado para controlar reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxis, en caso de que se presenten. Se debe disponer de un monitoreo y soporte médico apropiado para su uso inmediato cuando se administra vedolizumab. Se debe monitorizar a los pacientes durante la infusión y hasta que ésta esté completa. Además, en las 2 primeras perfusiones, es necesario monitorizarlos durante aproximadamente 2 horas después de haber finalizado la perfusión para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. En todas las perfusiones posteriores se debe monitorizar a los pacientes durante aproximadamente 1 hora después de haber finalizado la perfusión.

Trazabilidad:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Durante los ensayos clínicos, se notificaron reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y reacciones de hipersensibilidad, la mayoría con una gravedad de leve a moderada. Si se presenta una RRI grave, una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir la administración de vedolizumab inmediatamente e iniciarse el tratamiento adecuado (por ejemplo, epinefrina y antihistamínicos). Si se produce una RRI de leve a moderada, puede interrumpirse la infusión o disminuir su velocidad, e iniciar un tratamiento adecuado. Una vez que desaparezca la RRI leve a moderada, continúe con la infusión. Los médicos deben considerar un pretratamiento (por ejemplo, con antihistamínicos, hidrocortisona y/o paracetamol) antes de la siguiente infusión en el caso de pacientes con antecedentes de RRI leves a moderadas por administración de vedolizumab, con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos.

Infecciones

Vedolizumab es un antagonista de la integrina selectivo a nivel intestinal sin actividad inmunosupresora sistémica identificada.

Los médicos deben ser conscientes del potencial aumento del riesgo de infecciones oportunistas o infecciones para las que el intestino funciona como una barrera defensora. El tratamiento con vedolizumab no debe iniciarse en pacientes con

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



infecciones graves activas como tuberculosis, sepsis, citomegalovirus, listeriosis e infecciones oportunistas, hasta que dicha infección esté controlada. Además, los médicos deben considerar la interrupción temporal del tratamiento en pacientes que desarrollen una infección grave durante el tratamiento crónico con vedolizumab. Se debe tener precaución al considerar el uso de vedolizumab en pacientes con una infección grave crónica controlada o antecedentes de infecciones recurrentes graves. Se debe monitorear de cerca a los pacientes en busca de infecciones, antes, durante y después del tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar la realización de pruebas para tuberculosis, de acuerdo con la práctica local. Si se diagnostica una tuberculosis latente, se debe iniciar un tratamiento antituberculoso adecuado según las recomendaciones locales, antes de comenzar el tratamiento con vedolizumab. Si se diagnostica tuberculosis a pacientes durante el tratamiento con vedolizumab, se debe interrumpir el tratamiento hasta que la infección de tuberculosis se resuelva.

Algunos antagonistas de la integrina y algunos agentes inmunosupresores sistémicos se han asociado con la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que es una infección oportunista poco frecuente y a menudo mortal causada por el virus de John Cunningham (JC). Vedolizumab posee un efecto inmunosupresor específico en el intestino causado por la unión de la integrina $\alpha 4 \beta 7$, la cual se expresa en los linfocitos que alberga el intestino. No se observó ningún efecto inmunosupresor sistémico en sujetos sanos, no se conocen los efectos sistémicos sobre la función del sistema inmunitario en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

No se han reportado casos de LMP en los estudios clínicos del vedolizumab. Sin embargo, los profesionales del cuidado de la salud deben monitorear a los pacientes tratados con vedolizumab en busca de la aparición o empeoramiento de cualquier signo o síntoma neurológico y deben considerar remitir al paciente al neurólogo en caso de que se presente. Si se sospecha de LMP, se debe suspender temporalmente el tratamiento con vedolizumab. Si se confirma, se debe suspender definitivamente el tratamiento.

Los signos y síntomas típicos asociados con LMP son diversos, evolucionan en días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo, torpeza con las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación, los cuales llevan a la confusión y a cambios de personalidad. La progresión de los déficits generalmente lleva a la muerte o a una discapacidad grave en semanas o meses.

Neoplasias malignas

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



El riesgo de neoplasias malignas es mayor en pacientes con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn. Los medicamentos inmunomoduladores pueden aumentar el riesgo de neoplasias malignas.

Uso previo o concomitante de productos biológicos

No se dispone de datos clínicos sobre la administración de vedolizumab a pacientes que hayan sido previamente tratados con natalizumab. Se debe tener precaución al considerar la administración de vedolizumab a estos pacientes.

De forma general, los pacientes previamente tratados con natalizumab deben esperar un mínimo de 12 semanas antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, a menos que la condición clínica del paciente indique lo contrario.

Vacunaciones

Antes de iniciar el tratamiento con vedolizumab, todos los pacientes deben tener al día todas las vacunas recomendadas. Los pacientes que reciben vedolizumab pueden recibir vacunas sin organismos vivos (p. e., vacunas de subunidades o inactivas) y pueden recibir vacunas con organismos vivos solamente si los beneficios superan los riesgos.

En un estudio controlado con placebo en voluntarios sanos, una dosis única de 750 mg de vedolizumab no disminuyó la tasa de inmunidad protectora al virus de la hepatitis B en los sujetos que fueron vacunados por vía intramuscular con tres dosis de antígeno de superficie de hepatitis B recombinante. Los sujetos expuestos a vedolizumab tuvieron menores tasas de seroconversión después de recibir una vacuna oral contra el cólera de microorganismos inactivados. No se conoce el impacto con otras vacunas inyectables, orales y nasales.

No existen datos sobre la transmisión secundaria de infecciones a través de vacunas de microorganismos vivos en pacientes tratados con vedolizumab. La administración de vacunas contra la gripe debe ser mediante inyección en consonancia con la práctica clínica habitual.

La administración de otras vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con vedolizumab se debe considerar sólo si los beneficios son claramente superiores a los riesgos.

Inducción de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn

La inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn puede tardar hasta 14 semanas en algunos pacientes. No se conocen completamente los motivos de esto, pero se cree que puede estar relacionado con el mecanismo de acción. Este hecho

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



debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes con enfermedad activa grave al inicio y que no hayan sido tratados previamente con antagonistas del TNF- α .

Los análisis exploratorios por subgrupos de los ensayos clínicos en enfermedad de Crohn sugieren que, cuando se administra a pacientes que no han recibido un tratamiento concomitante con corticosteroides, vedolizumab puede ser menos eficaz en lo que respecta a la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn que en pacientes que ya estén recibiendo un tratamiento concomitante con corticosteroides (con independencia de los inmunomoduladores concomitantes).

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Vedolizumab ha sido estudiado en tres ensayos clínicos controlados con placebo, en pacientes con colitis ulcerativa (GEMINI I) o con enfermedad de Crohn (GEMINI II y III). En dos estudios controlados de 52 semanas, (GEMINI I y II) que involucraban 1434 pacientes que recibieron 300 mg de vedolizumab en la semana 0, 2 y luego cada ocho semanas o cada cuatro semanas hasta por 52 semanas, y 297 pacientes que recibieron placebo hasta por 52 semanas, se reportaron eventos adversos en el 84% de los pacientes tratados con vedolizumab y 78% de los pacientes tratados con el placebo. Luego de las 52 semanas, el 19% de los pacientes tratados con vedolizumab experimentaron eventos adversos serios en comparación con el 13% de los pacientes tratados con el placebo. Se observaron tasas similares de eventos adversos en los grupos de dosificación de cada ocho semanas y cada cuatro semanas, en los ensayos clínicos de fase III. La proporción de pacientes que suspendieron el tratamiento debido a eventos adversos fue del 9% para los pacientes tratados con vedolizumab y del 10% para los pacientes tratados con placebo. En los estudios combinados de 52 semanas, las reacciones adversas que se presentaron en $\geq 5\%$ de los pacientes fueron náuseas, nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, pirexia, fatiga, cefalea y tos. Las reacciones relacionadas con la infusión se reportaron en el 4% de los pacientes que recibieron vedolizumab.

En el ensayo clínico de inducción, controlado por placebo y de una menor duración (10 semanas), los tipos de reacciones adversas reportadas fueron similares, pero se presentaron a una frecuencia menor que en los ensayos de mayor duración (52 semanas).

Otros 279 pacientes se trataron con vedolizumab en la semana 0 y en la semana 2 y luego se trataron con placebo hasta por 52 semanas. De estos pacientes, el 84% experimentó eventos adversos y el 15% experimentó eventos adversos serios.

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



Los pacientes (n = 1822) reclutados anteriormente en los estudios en fase II o III con vedolizumab fueron candidatos a participar en un estudio abierto en curso en el que se les administran 300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas.

La siguiente convención se utiliza para la clasificación de la frecuencia de una reacción adversa a medicamentos (RAM) y se basa en las directrices del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy rara ($< 1/10,000$); desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Frecuencia/ Clasificación por órganos y Sistemas *	Muy Frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Infección del tracto respiratorio superior Bronquitis Influenza Sinusitis
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos Dolor orofaríngeo
Trastornos gastrointestinales		Náusea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción Prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Dolor de espalda Dolor en extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Pirexia Fatiga

*RAMs incluidos como términos preferentes se basan
en MedDRA versión 14.0.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios controlados de 52 semanas, el 4% de los pacientes tratados con vedolizumab y el 3% de los pacientes tratados con placebo experimentaron un evento

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



adverso definido por el investigador como RRI. La mayoría de las RRI fueron leves o moderadas en intensidad y $<1\%$ resultó en la suspensión del tratamiento de estudio. Las RRI observadas generalmente se resolvieron sin intervención o con intervención mínima luego de la infusión. La mayoría de las reacciones relacionadas con la infusión se presentaron dentro de las 2 primeras horas.

De los pacientes que presentaron RRI, aquellos a los que se suministró vedolizumab presentaron más RRI dentro de las primeras dos horas, en comparación con los pacientes tratados con placebo. La mayoría de las RRI no fueron serias y se presentaron durante la infusión o dentro de la primera hora después de completar la infusión.

Se reportó un evento adverso serio de RRI en un paciente de enfermedad de Crohn, durante la segunda infusión (los síntomas reportados fueron disnea, broncoespasmo, urticaria, enrojecimiento facial, sarpullido y aumento en la presión arterial y en la frecuencia cardíaca) y se controló de manera exitosa mediante la suspensión de la infusión y el tratamiento con antihistamínicos e hidrocortisona intravenosa. En pacientes que recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 y luego placebo, no se observó incremento en la tasa de RRI luego del retratamiento con vedolizumab después del momento de la pérdida de la respuesta.

Infecciones

En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones fue de 0,85 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,70 por año-paciente en los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron principalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior, sinusitis e infecciones del tracto urinario. La mayoría de pacientes continuaron con el tratamiento de vedolizumab luego de que resolvió la infección. En los estudios controlados de 52 semanas, la tasa de infecciones graves fue de 0,07 por año-paciente en los pacientes tratados con vedolizumab y de 0,06 por año paciente en los pacientes tratados con placebo. A lo largo del tiempo, no se presentó un aumento significativo en la tasa de infecciones graves.

Se han reportado infecciones graves en los estudios controlados y abiertos en adultos tratados con vedolizumab, las cuales incluyeron tuberculosis, sepsis (en algunos casos mortal), sepsis por Salmonella, meningitis por Listeria y colitis citomegaloviral.

Inmunogenicidad

En los estudios controlados de 52 semanas, vedolizumab mostró una tasa de inmunogenicidad de 4% (56 de 1434 pacientes que recibieron tratamiento continuo con vedolizumab fueron positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en cualquier momento durante el tratamiento). Nueve de esos 56 pacientes fueron positivos

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



persistentes (positivos para anticuerpos anti-vedolizumab en dos o más visitas del estudio) y 33 pacientes desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra vedolizumab.

La frecuencia con la que se detectaron anticuerpos antivedolizumab en pacientes 16 semanas después de la última dosis de vedolizumab (aproximadamente cinco veces la vida media luego de la última dosis) fue de aproximadamente 10% en los estudios controlados de 52 semanas.

En los estudios controlados de 52 semanas, el 5% (3 de 61) de los pacientes que presentaron un evento adverso calificado como RRI por el investigador, fueron positivos para anticuerpos anti-vedolizumab de forma persistente.

En general, no se encontró correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos antivedolizumab y la respuesta clínica o los eventos adversos. Sin embargo, el número de pacientes que desarrolló anticuerpos antivedolizumab fue demasiado limitado para hacer una evaluación definitiva.

Neoplasia maligna

En general, los resultados del programa clínico hasta la fecha no sugieren un incremento en el riesgo de presentar neoplasias malignas con el tratamiento de vedolizumab. Sin embargo, el número de neoplasias malignas fue pequeño y la exposición a largo plazo fue limitada. Las evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en marcha.

Interacciones: No se han realizado estudios de interacciones.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas a partir de entonces. El tratamiento en pacientes con colitis ulcerosa se debe suspender si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 10. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Enfermedad de Crohn

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



El régimen de dosificación recomendado de vedolizumab es de 300 mg administrados mediante infusión intravenosa en las semanas cero, dos y seis, y luego cada ocho semanas en adelante. Los pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido al tratamiento podrían beneficiarse de una dosis de vedolizumab en la semana 10. En pacientes que respondan se debe continuar el tratamiento cada ocho semanas a partir de la semana 14. La terapia para pacientes con Enfermedad de Crohn debe suspenderse si no se observa evidencia de beneficio terapéutico en la Semana 141. Algunos pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada cuatro semanas.

Corticosteroides

En aquellos pacientes que han respondido al tratamiento con vedolizumab, es posible reducir o interrumpir la administración de corticosteroides de acuerdo con el estándar de cuidado.

Repetición del tratamiento

Si tras la interrupción del tratamiento existe la necesidad de reiniciar el tratamiento con vedolizumab, se puede considerar su administración cada cuatro semanas. El periodo de interrupción del tratamiento en estudios clínicos tuvo una duración de hasta un año. Se recuperó la eficacia sin aumentos evidentes de acontecimientos adversos o reacciones relacionadas con la infusión durante la repetición del tratamiento con vedolizumab.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de vedolizumab en niños de 0 a 17 años de edad.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes de la tercera edad. Los análisis farmacocinéticos de la población mostraron que la edad no tiene efecto.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Vedolizumab no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Método de administración

Vedolizumab se debe administrar solamente por infusión intravenosa. Se debe reconstituir y posteriormente diluir, antes de la administración intravenosa. Vedolizumab se administra como infusión intravenosa durante 30 minutos. No administrar en forma de bolo o push intravenoso. El polvo liofilizado de vedolizumab

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



se debe reconstituir con agua estéril para inyección y se debe diluir en 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o en 250 mL de solución estéril de Lactato de Ringer antes de su administración. Luego de completar la infusión, enjuague con 30 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 30 mL de solución estéril de Lactato de Ringer. Se debe monitorizar a los pacientes durante y después de la infusión.

Instrucciones para la reconstitución y la infusión

1. Utilice técnica aséptica cuando prepare la solución de vedolizumab para infusión intravenosa.
2. Retire la tapa de apertura fácil del vial y limpie con un algodón humedecido en alcohol. Reconstituya vedolizumab con 4,8 mL de agua estéril para inyección a temperatura ambiente (20°C-25°C), utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
3. Inserte la aguja de la jeringa en el vial, a través del centro del tapón y dirija el líquido de agua estéril para inyección hacia la pared del vial, con el fin de evitar la formación excesiva de espuma.
4. Mueva suavemente el vial en círculos durante al menos 15 segundos. No lo agite energicamente ni lo invierta.
5. Deje reposar el vial durante unos 20 minutos a temperatura ambiente (20°C-25°C) para permitir la reconstitución y eliminar cualquier resto de espuma; durante este tiempo puede mover en círculos el vial y comprobar la disolución. Si no se ha disuelto completamente al cabo de 20 minutos, déjelo reposar otros 10 minutos. No utilice el vial si el medicamento no se ha disuelto después de 30 minutos.
6. Antes de la dilución, inspeccionar la presencia de partículas y de decoloración en la solución reconstituida. La solución debe ser transparente u opalescente, de incolora a amarillo pálido y sin partículas visibles. La solución reconstituida que presente un color no característico o contenga partículas no debe administrarse.
7. Una vez reconstituido, invierta suavemente el vial 3 veces.
8. Extraiga inmediatamente 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido, utilizando una jeringa con una aguja de calibre 21-25.
9. Añada los 5 mL (300 mg) de vedolizumab reconstituido a 250 mL de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9% o 250 mL de solución de Lactato de Ringer y mezcle suavemente la bolsa de infusión (no hay que extraer 5 ml de de la bolsa de infusión antes de añadir vedolizumab). No añada otros medicamentos a la solución de infusión preparada ni al equipo utilizado para la infusión intravenosa. Administre la solución de infusión durante 30 minutos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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



Norma farmacológica: 8.1.13.0.N30

Adicionalmente, la información farmacológica del presente concepto es la que debe figurar en el inserto, la información para prescribir y demás documentos que formen parte del producto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la Versión 6 del producto ENTYVIO® se considera que:

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

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

3.6.2. BLINCYTO® 38,5 MCG/VIAL

Expediente : 20112074
Radicado : 20211280356
Fecha : 14/12/2021
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición: Cada vial contiene 38,5 mcg de Blinatumomab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes adultos en recaída o refractaria.

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



Blinicyto está indicado para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo con enfermedad mínima residual (EMR) positiva igual o superior al 0.1%

Pediatría:

Blinicyto está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, CD19 positivo en pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad con una segunda recaída o refractarios a la terapia convencional.

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad

Blinicyto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben Blinicyto. Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana del tiempo para el primer evento fue dentro de las 2 primeras semanas del tratamiento con Blinicyto y la mayoría de los eventos se resolvieron. Con poca frecuencia, un evento neurológico dio como resultado la suspensión del tratamiento. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de Blinicyto incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con Blinicyto en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

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



Los pacientes que reciben Blincyto deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben Blincyto se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteremia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales.

Existe experiencia limitada con Blincyto en pacientes con infección activa no controlada.

Evalúe los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y trátelos apropiadamente [ver Dosis y Administración].

Blincyto debe prepararse por personal entrenado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter [ver Dosis y Administración].

Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo Blincyto.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náusea; estos eventos conllevaron a la interrupción de Blincyto con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar Blincyto (ciclo 1, días 1 al 7) a la dosis de inicio recomendada en la Tabla 1. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) [ver Reacciones Adversas].

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



Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo Blincyto.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con Blincyto. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo Blincyto. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado, al recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con Blincyto y tratarse apropiadamente.

Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de Blincyto. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo subdosificación y sobredosis) [ver Dosis y Administración].

Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con Blincyto se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con Blincyto y no requirieron interrupción temporal o suspensión de Blincyto.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con Blincyto.

Pancreatitis

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



Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido, en algunos casos, a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o suspensión de Blincyto [ver Dosis y Administración].

Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo Blincyto, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Recaída a CD19 Negativo

Se ha reportado LLA de precursores de células B con recaída a CD19 negativo en pacientes recibiendo Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Blincyto no se recomienda en pacientes con enfermedad con CD19 negativo, incluidos aquellos que han recaído con la enfermedad con CD19 negativo después de la terapia anti-CD19 anterior.

Se debe prestar especial atención a la evaluación de la expresión de CD19 durante el análisis de la médula ósea.

Cambio de Linaje de la LLA a Leucemia Mieloide Aguda (LMA)

Se ha reportado cambio de linaje de la LLA a LMA en pacientes que recibieron Blincyto en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización. Los pacientes que presentan anormalidades inmunofenotípicas y/o citogenéticas documentadas en el diagnóstico inicial de LLA de precursores de células B deben ser evaluados cuidadosamente en busca de la presencia de LMA, ya que están predispuestos a un cambio de linaje a LMA.

Reacciones adversas:

Ensayos Clínicos Pivotales

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Adultos

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



Las reacciones adversas descritas en la siguiente tabla reflejan la experiencia del estudio clínico en Fase III, aleatorizado, abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio 1, 00103311).

La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacción Adversa	Blincyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5 * n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Trastornos del sistema linfático y de la sangre									
Anemia ¹	Muy Frecuente	73 (27,3)	56 (21,0)	0 (0)	1 (0,4)	46 (42,2)	38 (34,9)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia febril	Muy Frecuente	64 (24,0)	57 (21,3)	0 (0)	23 (8,6)	43 (39,4)	38 (34,9)	0 (0)	12 (11,0)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	64 (24,0)	50 (18,7)	0 (0)	1 (0,4)	45 (41,3)	43 (39,4)	0 (0)	1 (0,9)
Neutropenia ³	Muy Frecuente	62 (23,2)	56 (21,0)	0 (0)	2 (0,7)	42 (38,5)	38 (34,9)	0 (0)	2 (1,8)
Leucopenia ⁴	Frecuente	23 (8,6)	19 (7,1)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	10 (9,2)	0 (0)	1 (0,9)
Leucocitosis ⁵	Frecuente	14 (5,2)	5 (1,9)	1 (0,4)	4 (1,5)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Linfadenopatía	Frecuente	6 (2,2)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Linfopenia ⁶	Frecuente	5 (1,9)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Histiocitosis hematológica	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos cardíacos									
Taquicardia ⁷	Muy Frecuente	35 (13,1)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	16 (14,7)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración									
Pirexia ⁸	Muy Frecuente	161 (60,3)	19 (7,1)	0 (0)	16 (6,0)	49 (45,0)	5 (4,6)	0 (0)	1 (0,9)
Edema ⁹	Muy Frecuente	46 (17,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	19 (17,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Escalofríos	Frecuente	19 (7,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	12 (11,0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor torácico ¹⁰	Frecuente	18 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor	Frecuente	16 (6,0)	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos hepatobiliares									
Hiperbilirrubinemia ¹¹	Frecuente	20 (7,5)	10 (3,7)	0 (0)	2 (0,7)	11 (10,1)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema inmunológico									
Síndrome de liberación de citoquinas	Muy Frecuente	38 (14,2)	9 (3,4)	0 (0)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hipersensibilidad	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tormenta de citoquinas	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones									
Infecciones - patógenos no especificados	Muy Frecuente	116 (43,4)	47 (17,6)	22 (8,2)	50 (18,7)	56 (51,4)	34 (31,2)	8 (7,3)	19 (17,4)
Trastornos infecciosos bacterianos	Muy Frecuente	56 (21,0)	26 (9,7)	3 (1,1)	20 (7,5)	36 (33,0)	21 (19,3)	2 (1,8)	8 (7,3)
Trastornos infecciosos virales	Muy Frecuente	43 (16,1)	7 (2,6)	0 (0)	4 (1,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0 (0)	1 (0,9)
Trastornos infecciosos fúngicos	Muy Frecuente	34 (12,7)	12 (4,5)	5 (1,9)	10 (3,7)	18 (16,5)	9 (8,3)	3 (2,8)	8 (7,3)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos									
Reacciones relacionadas con la infusión ¹²	Muy Frecuente	91 (34,1)	9 (3,4)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis	Frecuente	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	8 (3,0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sobredosis accidental	Frecuente	3 (1,1)	3 (1,1)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Investigaciones									
Aumento de enzimas hepáticas ¹³	Muy Frecuente	45 (16,9)	26 (9,7)	0 (0)	1 (0,4)	16 (14,7)	12 (11,0)	0 (0)	0 (0)
Disminución de inmunoglobulinas ¹⁴	Frecuente	26 (9,7)	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento de peso	Frecuente	8 (3,0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Aumento en la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	7 (2,6)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	4 (3,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición									
Síndrome de lisis tumoral	Frecuente	10 (3,7)	8 (3,0)	0 (0)	3 (1,1)	1 (0,9)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo									
Dolor de espalda	Muy Frecuente	35 (13,1)	4 (1,5)	0 (0)	2 (0,7)	10 (9,2)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Dolor óseo	Muy Frecuente	30 (11,2)	6 (2,2)	0 (0)	3 (1,1)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dolor en extremidad	Frecuente	25 (9,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos del sistema nervioso									
Cefalea	Muy Frecuente	77 (28,8)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	32 (29,4)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)
Temblor	Frecuente	26 (9,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Marco	Frecuente	18 (6,7)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	8 (7,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Somnolencia	Frecuente	14 (5,2)	3 (1,1)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Parestesia	Frecuente	13 (4,9)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacción Adversa	Blinicyto (N = 267)					Quimioterapia de Cuidado Estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (N = 109)			
	Frecuencia CIOMS	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3- 4* n (%)	Grado 5 * n (%)	Eventos Serios n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado 3-4* n (%)	Grado 5* n (%)	Eventos Serios n (%)
Hipoestesia	Frecuente	7 (2,6)	0 (0)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Deterioro de la memoria	Frecuente	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Convulsiones	Frecuente	5 (1,9)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	4 (3,7)	3 (2,8)	0 (0)	1 (0,9)
Afasia	Frecuente	4 (1,5)	1 (0,4)	0 (0)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno cognitivo	Frecuente	4 (1,5)	2 (0,7)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Encefalopatía	Frecuente	4 (1,5)	4 (1,5)	0 (0)	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastorno del habla	No frecuente	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos psiquiátricos									
Insomnio	Muy Frecuente	28 (10,5)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	10 (9,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado de confusión	Frecuente	9 (3,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	3 (2,8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Desorientación	Frecuente	4 (1,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino									
Tos	Muy Frecuente	39 (14,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (5,5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Disnea ¹⁵	Frecuente	24 (9,0)	6 (2,2)	3 (1,1)	5 (1,9)	13 (11,9)	1 (0,9)	2 (1,8)	2 (1,8)
Tos productiva	Frecuente	11 (4,1)	1 (0,4)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo									
Erupción ¹⁶	Muy Frecuente	38 (14,2)	2 (0,7)	0 (0)	0 (0)	22 (20,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Trastornos vasculares									
Hipotensión ¹⁷	Muy Frecuente	33 (12,4)	3 (1,1)	0 (0)	0 (0)	13 (11,9)	3 (2,8)	0 (0)	2 (1,8)
Hipertensión ¹⁸	Frecuente	18 (6,7)	5 (1,9)	0 (0)	0 (0)	9 (8,3)	2 (1,8)	0 (0)	0 (0)
Ruborización	Frecuente	6 (2,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del Instituto Nacional de Cáncer (NCI), versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.

² Trombocitopenia incluye disminución del conteo de plaquetas y trombocitopenia.

³ Neutropenia incluye neutropenia y disminución del conteo de neutrófilos.

⁴ Leucopenia incluye leucopenia y disminución del conteo de glóbulos blancos.

⁵ Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del conteo de glóbulos blancos.

⁶ Linfopenia incluye disminución del conteo de linfocitos y linfopenia.

⁷ Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.

⁸ Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.

⁹ Edema incluye edema facial, edema generalizado, edema, y edema periférico.

¹⁰ Dolor de pecho incluye molestias en el pecho, dolor de pecho, dolor de pecho musculoesquelético, y dolor de pecho no cardíaco.

¹¹ Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.

¹² Las reacciones relacionadas con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes eventos que se presentan dentro de las primeras 48 horas de infusión y el evento que dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.

¹³ El aumento de las enzimas hepáticas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de gamma glutamil transferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.

¹⁴ La disminución de las inmunoglobulinas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia, y disminución de las inmunoglobulinas.

¹⁵ Disnea incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, y sibilancias.

¹⁶ La erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, y erupción pruriginosa.

¹⁷ La hipotensión incluye disminución de la presión arterial e hipotensión.

¹⁸ La hipertensión incluye aumento de la presión arterial e hipertensión.

El perfil de reacciones adversas en los pacientes tratados con Blincyto en este estudio fue similar en tipo a los que se observaron en los estudios en Fase I/II de un solo brazo; se observó Síndrome de Fuga Capilar en un paciente en el estudio en Fase II de un solo brazo (Estudio 2, MT103-211).

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria y EMR positiva en Pacientes Adultos

El perfil de reacciones adversas en los pacientes con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio 4, 20120216) y LLA con EMR positiva (Estudio 5, MT103-203) tratados con Blincyto fue similar en su tipo a las observadas en el estudio Fase III, aleatorizado, etiqueta abierta (Estudio 1, 00103311).

Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores de células B en Recaída o Refractaria en Pacientes Pediátricos

Las reacciones adversas en pacientes pediátricos tratados con Blincyto [en los Estudios 6 (20120215) y 7 (MT103-205)] fueron similares en tipo a los que se observaron en pacientes adultos.

Las reacciones adversas que fueron observadas más frecuentemente en la población pediátrica (Estudio 7, MT103-205) comparados con la población adulta ($\geq 10\%$ de diferencia) (Estudio 1, 00103311) fueron:

Reacción Adversa	Blincyto (N = 70)	
	Frecuencia <i>CIOMS</i>	Cualquier Grado* n (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático		
Anemia ¹	Muy Frecuente	29 (41,4)
Trombocitopenia ²	Muy Frecuente	24 (34,3)
Leucopenia ³	Muy Frecuente	17 (24,3)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁴	Muy Frecuente	56 (80)
Lesiones, sobredosis y complicaciones procedimentales		
Reacciones asociadas a la infusión ⁵	Muy Frecuente	34 (48,6)
Investigaciones		
Incremento del peso	Muy Frecuente	12 (17,1)
Desórdenes vasculares		
Hipertensión ⁶	Muy Frecuente	18 (25,7)

* Calificación basada en Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI versión 4.0.

¹ Anemia incluye anemia y disminución de hemoglobina.

² Trombocitopenia incluye conteo plaquetario reducido y trombocitopenia.

³ Leucopenia incluye leucopenia y conteo reducido de glóbulos blancos.

⁴ Pirexia incluye temperatura corporal aumentada y pirexia.

⁵ Reacciones asociadas a la infusión es un término compuesto que incluye reacción asociada a la infusión y eventos subsecuentes que ocurran en las 48 horas de infusión y eventos que duren hasta ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁶ Hipertensión incluye presión sanguínea aumentada e hipertensión.

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

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





La frecuencia se expresa en categoría CIOMS [p. ej., Muy Frecuente ($\geq 10\%$), Frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), no frecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$), muy raro ($< 0,01\%$)].

Reacción Adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos gastrointestinales		
Pancreatitis	No frecuente	Se han reportado eventos serios, que amenazan la vida y fatales*.
Trastornos del sistema nervioso		
Trastornos de Nervios Craneales**	No frecuente	Se han notificado eventos serios.

* Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9).

** Término del Grupo de Alto Nivel (HLGT, por sus siglas en inglés).

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de Blincyto se ha evaluado utilizando tecnología de detección de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico in vitro para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos de pacientes adultos tratados con Blincyto, menos del 2% tuvieron resultados positivos para anticuerpos antiblinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antiblinatumomab, la mayoría tuvo actividad neutralizante in vitro. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de Blincyto.

No se detectaron anticuerpos antiblinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA en recaída o refractaria tratados con Blincyto.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

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



Interacciones:

Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con Blincyto. No se espera que Blincyto afecte las actividades de la enzima CYP450 [ver Propiedades Farmacocinéticas].

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con Blincyto. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con Blincyto, durante el tratamiento, y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B posterior al último ciclo de Blincyto.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y Administración

Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Recaída o Refractaria

Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Para los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del ciclo. Para el reinicio (p. ej., si el tratamiento es interrumpido por 4 o más horas), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas para infusión de Blincyto deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas [ver Dosis y Administración]].

Dosis

Pacientes pediátricos, excluidos aquellos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída, y todos los pacientes adultos:

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Blinicyto se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de Blincyto.

El tratamiento de mantenimiento de hasta 4 ciclos adicionales se puede suministrar después del tratamiento de consolidación.

Ver Tabla 1 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente.

Los pacientes que pesan más o igual a 45 kg reciben una dosis fija, y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula mediante el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis Recomendada de Blincyto Para la LLA de Precursores de células B en Recaída o Refractaria

Ciclo	El Peso del Paciente es Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	El Peso del Paciente es Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
<u>Ciclo 1 de Inducción</u>		
Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder 9 mcg/día)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclo 2 de Inducción</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 14 días libre de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia de Mantenimiento</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días libre de tratamiento	Intervalo de 56 días libre de tratamiento

Pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en la primera recaída:

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

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





Se administra un ciclo de Blincyto durante 28 días de infusión intravenosa continua después de la inducción y dos bloques de quimioterapia de consolidación.

Ver Tabla 2 para la dosis diaria recomendada según el peso del paciente para los pacientes pediátricos.

Tabla 2. Dosis Recomendada de Blincyto para Pacientes Pediátricos con LLA de Precusores de Células B de Alto riesgo en la Primera Recaída Posterior a la Quimioterapia de Inducción

Un Ciclo de Consolidación	Peso del Paciente	Peso del Paciente
	Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	Menor a 45 kg (dosis con base en la ASC)
Días 1-28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder 28 mcg/día)

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Las recomendaciones de premedicación adicionales son las siguientes:

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con dexametasona 20 mg intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.
Pediátricos	Premedicar con dexametasona 10 mg/m ² (no exceder 20 mg) oral o intravenosa 6 a 12 horas antes de comenzar Blincyto (ciclo 1, día 1), seguido de premedicación con dexametasona 5 mg/m ² oral o intravenosa dentro de los 30 minutos antes del inicio de Blincyto (ciclo 1, día 1).

Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea o $> 15.000/\text{microlitro}$ de blastos leucémicos en sangre periférica.



Tratamiento de LLA de precursores de células B con EMR positiva Se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los ciclos de inicio y reinicio posteriores (p. ej., si el tratamiento es interrumpido durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.

Las bolsas de infusión de Blincyto se deben mezclar para infundir durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas [ver Dosis y Administración].

Dosis

Blincyto se administra como una infusión intravenosa continua, administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un solo ciclo de tratamiento es de 28 días (4 semanas) de infusión continua, seguido de un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas). Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación de Blincyto.

Ver la Tabla 3 para la dosis diaria recomendada.

Tabla 3. Dosis Recomendada de Blincyto Para LLA de Precursores de células B con EMR positiva

Peso del Paciente	Ciclo(s) de Tratamiento	
	Días 1-28	Días 29-42
45 kg o más (dosis fija)	28 mcg/day	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y después de cada terapia con Blincyto para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

Grupo de Pacientes	Premedicación
Adultos	Premedicar con prednisona 100 mg vía intravenosa o su equivalente (p. ej. dexametasona 16 mg) 1 hora antes de la primera dosis de cada ciclo de Blincyto.

Ajustes de Dosis

Si la interrupción después de un evento adverso no es mayor a 7 días, continúe el mismo ciclo hasta completar un total de 28 días de infusión incluyendo los días previos y

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a un evento adverso es mayor a 7 días, inicie un nuevo ciclo.

Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC)	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta su resolución, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Eventos Neurológicos	Convulsiones	Suspenda Blincyto de forma permanente si se presenta más de una convulsión.	

Toxicidad	Grado*	Pacientes Que Pesan 45 kg o Más	Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg
	Grado 3	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Para reiniciar, medique previamente con 24 mg de dexametasona y disminuya progresivamente durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 9 mcg/día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.	Interrumpa Blincyto hasta no más del Grado 1 (leve) y por al menos 3 días, luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar. Considere medicamentos anticonvulsivantes apropiados. Si la toxicidad se produjo con 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad requiere más de 7 días para resolverse, suspenda Blincyto permanentemente.
	Grado 4	Suspenda Blincyto permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3 (Excluyendo Infecciones)	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 9 mcg/día. Escale a 28 mcg/día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.	Interrumpa Blincyto hasta no más de Grado 1 (leve), y luego reinicie Blincyto a 5 mcg/m ² /día. Escale a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no se vuelve a presentar.
	Grado 4	Considere suspender Blincyto permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). Grado 3 es severo, y Grado 4 amenaza la vida.

Consideraciones Especiales de Preparación

Es muy importante que se sigan las instrucciones para la preparación (incluyendo el mezclado) y la administración que se suministran en esta sección para reducir los errores en la medicación (incluyendo subdosificación y sobredosis) [ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso].

Cambio de la bolsa IV

La bolsa intravenosa debe ser cambiada por un profesional de la salud por razones de esterilidad.

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



Blincyto se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes), 72 horas (sin conservantes) o 96 horas (sin conservantes). La elección entre 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas para la duración de la infusión la debe hacer el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión.

Para la preparación, reconstitución y administración de Blincyto:

- Ver inserto, información para la infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas o 96 horas utilizando Cloruro de Sodio al 0,9%.

Preparación Aséptica

Se debe observar estrictamente una técnica aséptica cuando se prepare la solución para infusión debido a que los viales de Blincyto no contienen conservantes antimicrobianos. Para evitar una contaminación accidental, prepare Blincyto de acuerdo a los estándares asépticos, que incluyen más no están limitados a:

Realizarlo bajo condiciones asépticas por personal entrenado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con respecto a la preparación aséptica de productos parenterales.

Prepararlo en una cabina de flujo laminar o cámara de seguridad biológica teniendo en cuenta las precauciones estándar de la manipulación segura de agentes intravenosos.

Contenido del Empaque

1 empaque de Blincyto incluye 1 vial de Blincyto y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

- No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir Blincyto.

Se suministra una Solución Estabilizante IV con el empaque de Blincyto y se utiliza para cubrir la bolsa intravenosa antes de la adición de Blincyto reconstituido para evitar la adhesión de Blincyto a las bolsas intravenosas y a los tubos intravenosos.

- Se puede requerir más de 1 empaque de Blincyto para preparar la dosis recomendada.

Información de Incompatibilidad

Blincyto es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP, por sus siglas en inglés) debido a la posibilidad de formación de partículas, dando lugar a una solución turbia.

- Utilice bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC sin

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



DEHP, o etilvinilacetato (EVA).

- Utilice tubos intravenosos de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

Preparación y Administración de Blincyto como Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

Reconstituir Blincyto con Agua para Inyección Estéril sin conservantes. No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

Para purgar el tubo intravenoso, utilice solo la solución en la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto.

No lo purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.

Reconstitución de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

1. Determine la cantidad de viales de Blincyto necesarios para una dosis y la duración de la infusión.

2. Reconstituya cada vial de Blincyto con 3 mL de Agua Estéril para Inyección sin conservantes dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de Blincyto y no de forma directa al polvo liofilizado.

La concentración resultante por vial de Blincyto es de 12,5 mcg/mL.

- No reconstituya los viales de Blincyto con la Solución Estabilizante IV.

3. Gire suavemente con movimientos circulares el recipiente para evitar el exceso de espuma.

- No agite.

4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteración en la coloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante deberá ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla.

- No utilizar si la solución está turbia o precipitada.

Preparación de Bolsa de Infusión de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

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



Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión de cada bolsa de infusión de Blincyto. Para minimizar errores, utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 4 a 5 para preparar la bolsa de infusión de Blincyto.

- Tabla 4 para pacientes que pesan 45 kg o más.
- Tabla 5 para pacientes que pesan menos de 45 kg.

1. Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9% a la bolsa intravenosa vacía. Si se utiliza una bolsa intravenosa preparada, asegúrese de que el volumen de la bolsa intravenosa sea de 270 mL, incluido cualquier sobrellenado de la bolsa. Los cálculos de la dosis de Blincyto proporcionados en las Tablas 4 y 5 se basan en un volumen inicial de 270 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%.

2. Transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9%. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial que contiene la Solución Estabilizante IV que no se utilizó.

3. Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de Blincyto reconstituido en la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio al 0,9% y Solución Estabilizante IV. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.

- Consulte la Tabla 4 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso mayor o igual a 45 kg.
- Consulte la Tabla 5 para el volumen específico de Blincyto reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso menor a 45 kg (dosis con base en la ASC).
- Deseche el vial que contiene Blincyto no utilizado.

4. Bajo condiciones asepticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que el tubo intravenoso es compatible con la bomba de infusión.

5. Remueva el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.

6. Purgue el tubo intravenoso solo con la bolsa que contiene la solución para infusión FINAL preparada con Blincyto.

7. Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C si no lo utiliza de forma inmediata [ver Datos Farmacéuticos].

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



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Tabla 4. Para Pacientes que Pesan 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)			270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	Blincyto Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2
72 horas	9 mcg/día	3,3 mL/hora	2,5 mL	1
	28 mcg/día	3,3 mL/hora	8 mL	3
96 horas	9 mcg/día	2,5 mL/hora	3,3 mL	2
	28 mcg/día	2,5 mL/hora	10,7 mL	4

Tabla 5. Para Pacientes Que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

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



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 mL	
Duración de la Infusión	Dosis	Tasa de Infusión	ASC (m²)	Blinicyto Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m²/día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1

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



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
			0,4 – 0,49	0,2 mL	1
24 horas	15 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1

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



48 horas	5 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1

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



48 horas	15 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1
			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1
72 horas	5 mcg/m ² /día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1

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



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

72 horas	15 mcg/m²/día	3,3 mL/hora	1,5 – 1,59	6,3 mL	3
			1,4 – 1,49	5,9 mL	3
			1,3 – 1,39	5,5 mL	2
			1,2 – 1,29	5,1 mL	2
			1,1 – 1,19	4,7 mL	2
			1 – 1,09	4,2 mL	2
			0,9 – 0,99	3,8 mL	2
			0,8 – 0,89	3,4 mL	2
			0,7 – 0,79	3 mL	2

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



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

			0,6 – 0,69	2,6 mL	1
			0,5 – 0,59	2,2 mL	1
			0,4 – 0,49	1,8 mL	1
96 horas	5 mcg/m ² /día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	2,8 mL	1
			1,4 – 1,49	2,6 mL	1
			1,3 – 1,39	2,4 mL	1
			1,2 – 1,29	2,3 mL	1
			1,1 – 1,19	2,1 mL	1
			1 – 1,09	1,9 mL	1
			0,9 – 0,99	1,7 mL	1
			0,8 – 0,89	1,5 mL	1
			0,7 – 0,79	1,3 mL	1
			0,6 – 0,69	1,2 mL	1
			0,5 – 0,59	0,97 mL	1
			0,4 – 0,49	0,78 mL	1
96 horas	15 mcg/m ² /día	2,5 mL/hora	1,5 – 1,59	8,4 mL	3
			1,4 – 1,49	7,9 mL	3
			1,3 – 1,39	7,3 mL	3
			1,2 – 1,29	6,8 mL	3
			1,1 – 1,19	6,2 mL	3
			1 – 1,09	5,7 mL	3
			0,9 – 0,99	5,1 mL	2
			0,8 – 0,89	4,6 mL	2
			0,7 – 0,79	4 mL	2
			0,6 – 0,69	3,4 mL	2
			0,5 – 0,59	2,9 mL	2
			0,4 – 0,49	2,3 mL	1

ADA

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 – 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Administración de Blincyto para Infusión en 24 Horas, 48 Horas, 72 Horas o 96 Horas

- Administre Blincyto como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y debe tener una alarma.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de Blincyto.
- Infunda la solución de infusión final de Blincyto preparada de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, o
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas, o
 - Tasa de infusión de 3,3 mL/hora para una duración de 72 horas, o
 - Tasa de infusión de 2,5 mL/hora para una duración de 96 horas
- Administre la solución de infusión final de Blincyto preparada utilizando tubos intravenosos que contengan un filtro en línea, estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras.
- Nota Importante: No lave la línea de infusión de Blincyto ni el catéter intravenoso, especialmente cuando se estén cambiando las bolsas de infusión. Lavar cuando se están cambiando las bolsas o cuando se finaliza una infusión puede resultar en un exceso de dosificación y las complicaciones del mismo. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, infunda Blincyto a través de un lumen exclusivo.
- Al final de la infusión, deseche cualquier resto de solución de Blincyto no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos conforme con los requisitos locales.

Condición de venta: Venta con formula medica

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.

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



- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211280356
- Información para Prescribir versión 3 de junio de 2020 allegado mediante radicado No. 20211280356

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.3. KOVALTRY ® 250 UI

Expediente : 20095495
Radicado : 20211283364
Fecha : 15/12/2021
Interesado : Bayer A.G.

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor VIII recombinante (rFVIII)

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia a para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes. Kovaltry no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

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



Hipersensibilidad a proteínas de ratón o hámster, con Kovaltry, se pueden producir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El producto puede contener pequeñas cantidades de proteínas de hámster o ratón, lo cual, en algunos pacientes, puede causar reacciones alérgicas.

Se debe alertar a los pacientes en cuanto a que la posible presencia de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náusea durante la infusión podría ser un primer signo de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. Se debe instituir tratamiento sintomático y terapia para la hipersensibilidad, según sea apropiado. Si se presenta una reacción alérgica o anafiláctica, la inyección/infusión se debe suspender de inmediato.

En caso de anafilaxia, se deben observar los estándares médicos actuales para el tratamiento.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor viii es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia a. estos inhibidores generalmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la acción procoagulante del factor VIII, la cual se cuantifica en unidades bethesda (UB) por ml de plasma utilizando el ensayo modificado. el riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII; este riesgo alcanza su punto más alto durante los primeros 20 días de exposición, y se correlaciona también con otros factores genéticos y ambientales. en casos infrecuentes es posible que se desarrollen inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

En general, se debe monitorear estrechamente el desarrollo de inhibidores en todos los pacientes que reciben tratamiento con productos que contengan el factor de coagulación VIII, mediante las observaciones clínicas y pruebas de laboratorio pertinentes.

Infecciones relacionadas con el catéter

Posiblemente se observen infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kovaltry se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous access devices, CVAD). Estas infecciones no se han asociado al producto en sí.

Trastorno cardiovascular

Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares pueden tener el mismo riesgo de presentar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos cuando la coagulación se ha normalizado mediante el tratamiento con el FVIII.

Fertilidad, embarazo y lactancia

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Debido a lo infrecuente de la hemofilia a en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. por consiguiente, únicamente se debe emplear el factor VIII durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

Reacciones adversas:

La tabla que se presenta a continuación observa la clasificación por órganos y sistemas (System organ classification, SOC y el nivel de término preferente) del Diccionario médico para las actividades reguladoras (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

En la tabla a continuación se presentan las reacciones adversas basadas en experiencias de ensayos clínicos de Kovaltry, ordenadas por clasificación por órganos y sistemas (SOC). Las frecuencias se evaluaron de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$ pacientes); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$ pacientes), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$ pacientes), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ pacientes), muy raras ($< 1/10.000$ pacientes)

Estándar del MedDRA Clasificación Por órganos y sistemas	Frecuencias (para todos los grupos etarios)		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema			Linfadenopatía
Trastornos cardiacos			Palpitaciones, taquicardia sinusal
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, molestia abdominal, Dispepsia	
Trastornos generales y		Pirexia, Reacciones	Molestia torácica

alteraciones en el sitio de administración		en el sitio de la inyección*	
Trastornos del sistema inmunológico	Inhibidor del FVIII PUP/MTP ^a		Hipersensibilidad inhibidor del FVIII PTP ^b
Trastorno del sistema nervioso		Cefalea, Mareos	Disgeusia
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción cutánea**, urticaria	Dermatitis alérgica
Trastornos vasculares			Rubefacción

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



*incluye extravasación y hematoma en el sitio de la inyección, y dolor, prurito e inflamación en el sitio de la infusión

** incluye erupción cutánea, erupción eritematosa, erupción pruriginosa, erupción vesicular

a. Inhibidor del FVIII en PUP/MTP consiste en términos preferidos del anticuerpo anti-factor VIII positivo (N=22) y Factor VIII (N=1); análisis de inhibidores basado en 42/43 pacientes PUP/MTP en LEOPOLD Kids Parte B, un paciente no fue evaluado para el análisis de inhibidores y por lo tanto fue excluido.

b. Inhibidor del FVIII en PTP basado en N=193 pacientes de los estudios de fase III combinados en pacientes tratados previamente (PTP); LEOPOLD I, LEOPOLD II y LEOPOLD Kids Parte A

Interacciones:

No se han reportado interacciones de productos que contengan factor de coagulación VIII con otros medicamentos

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La posología y duración del tratamiento de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad de la hemorragia, título de inhibidores y concentración de factor VIII que se desea).

El efecto clínico del factor VIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kovaltry de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar la hemorragia después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante pruebas de laboratorio apropiadas. Cuando está presente un inhibidor, la dosis requerida de Kovaltry es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

Tratamiento a demanda

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

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



Unidades requeridas = peso corporal (kg) × incremento deseado del factor VIII (% o UI/dL)
× reciprocidad de la recuperación observada.

La dosis única usual es de 10 a 30 UI/kg de peso corporal. Se recomiendan dosis más altas para hemorragias graves o potencialmente mortales.

En el caso de los pacientes con una recuperación inferior a 2 (que puede ocurrir, p. ej., en niños pequeños), pueden ser necesarias dosis más altas.

Tratamiento profiláctico para pacientes adolescentes y adultos

Para la profilaxis a largo plazo de la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis recomendadas son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal dos o tres veces por semana. En algunos casos, sobre todo en los pacientes de menor edad, pueden utilizarse intervalos más cortos entre dosis o dosis más altas.

Información adicional sobre poblaciones especiales pacientes pediátricos

El uso de Kovaltry es apropiado para pacientes pediátricos. Se han hecho estudios de seguridad y eficacia en niños de 0- 12 años de edad. Las dosis recomendadas para profilaxis son de 20-50 UI/kg dos veces por semana, tres veces por semana o en días alternos, de acuerdo con las necesidades individuales. En el caso de los pacientes pediátricos de más de 12 años, las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

Condición de venta: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 05 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211283364
- Información para Prescribir versión 05 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211283364

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

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



Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 3.0 del PGR del producto KOVALTRY, se solicita allegar en idioma español los formatos de seguimiento a reacciones específicas encontrados en los anexos 4.1 y 4.2 del documento en cuestión.

3.6.4. VECTIBIX® 20 mg/mL

Expediente : 20025916
Radicado : 20211283396
Fecha : 15/12/2021
Interesado : Amgen Europe B.V.

Composición:

Cada ml contiene 20 mg de Panitumumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Para ser usado en terapia combinada de quimioterapia, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que expresa EGFR con RAS no mutado (tipo silvestre), de primera línea o después de falla de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan.

Se recomienda que todos los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM), que pueden recibir tratamiento anti-EGFR (panitumumab), se realicen pruebas para detectar mutaciones del gen RAS (KRAS y NRAS). El estado mutacional debe determinarse en un laboratorio experimentado con métodos de análisis validados para la detección de mutaciones KRAS (exones 2, 3 y 4) y NRAS (exones 2, 3 y 4). Si el tumor muestra una forma mutada de dicho gen RAS, se contraindica el uso de panitumumab en combinación con oxaliplatino.

Contraindicaciones:

Vectibix está contraindicado en pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad severas o con riesgo de muerte a panitumumab o a alguno de los excipientes.

La combinación de panitumumab con quimioterapia que contenga oxaliplatino está contraindicada en pacientes con cáncer colorrectal metastático RAS mutado o para los que se desconoce el estado RAS (ver Precauciones). Vectibix está contraindicado en pacientes con neumonía intersticial o fibrosis pulmonar.

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



Precauciones y advertencias:

Advertencias

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Toxicidad dermatológica y del tejido blando

Las reacciones dermatológicas relacionadas, un efecto farmacológico observado con los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se experimentan en casi todos los pacientes (aproximadamente 94%) tratados con Vectibix. Se reportaron reacciones cutáneas graves (NCI-CTC grado 3) en el 23% y reacciones cutáneas que ponen en peligro la vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes que recibieron monoterapia de Vectibix en combinación con quimioterapia (n = 2.224) (ver Reacciones adversas). Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas grado 3 (CTCAE v 4.0) o mayores, o que se consideran intolerables, ver las recomendaciones de ajuste de dosis en Dosis y administración.

En los estudios clínicos, posteriormente al desarrollo de reacciones dermatológicas severas (incluida estomatitis), se informaron complicaciones de infecciones incluida la sepsis, que en casos aislados puede llevar a la muerte, y abscesos locales que requieren incisiones o drenaje. Los pacientes que tienen toxicidades dermatológicas o del tejido blando severas o que desarrollan reacciones que empeoran mientras reciben Vectibix deben ser monitoreados debido a secuelas inflamatorias o infecciosas (incluida la celulitis) y se debe iniciar de forma inmediata un tratamiento adecuado. Se han observado complicaciones infecciosas con riesgo de muerte y fatales, incluidos los eventos de fascitis necrotizante y/o sepsis en pacientes tratados con Vectibix. En la etapa de post-comercialización se han reportado casos raros de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Vectibix. Se debe suspender o discontinuar Vectibix en caso de toxicidad dermatológica o del tejido blando asociada a complicaciones inflamatorias o infecciosas severas o con riesgo de muerte.

El tratamiento y manejo de las reacciones dermatológicas debe basarse en la severidad y puede incluir un humectante, protector solar (FPS > 15 UVA y UVB), y crema tópica esteroide (con hidrocortisona no mayor al 1%) aplicados en las zonas afectadas, y/o antibióticos orales (p. ej., doxiciclina). También se recomienda a los pacientes que experimenten toxicidades dermatológicas/rash, que utilicen protector solar y sombreros y limiten su exposición al sol, ya que el sol puede exacerbar cualquier reacción de la piel que pudiera ocurrir. A los pacientes se les debe advertir para que se apliquen humectante y protector solar en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las

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



mañanas durante el tratamiento, y se apliquen el esteroide tópico en la cara, las manos, los pies, el cuello, la espalda y el pecho todas las noches durante el tratamiento.

Complicaciones pulmonares

Los pacientes con antecedentes, o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar fueron excluidos de los estudios clínicos. Se han observado casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) fatal y no fatal con inhibidores EGFR, incluido Vectibix. En el evento de comienzo agudo o en síntomas pulmonares que empeoran, se debe interrumpir el tratamiento con Vectibix y se debe realizar una rápida investigación de estos síntomas. Si se diagnostica EPI, Vectibix, se debe discontinuar permanentemente y el paciente se debe tratar de forma adecuada. En los pacientes con antecedentes o evidencia de neumonitis intersticial o fibrosis pulmonar, se deben considerar cuidadosamente los beneficios de la terapia con Vectibix versus el riesgo de complicaciones pulmonares.

Trastornos de los electrolitos

Se ha observado en algunos pacientes una disminución progresiva de los niveles de magnesio en sangre que resultan en hipomagnesemia severa (grado 4). Los pacientes deben ser monitoreados periódicamente por hipomagnesemia e hipocalcemia acompañante, antes de comenzar el tratamiento con Vectibix, y de ahí en adelante de forma periódica y hasta 8 semanas luego de completar el tratamiento (ver Reacciones adversas). Se recomienda suplementar el magnesio, según corresponda.

También se han observado otros trastornos de los electrolitos, incluida la hipocalcemia. También se recomienda el monitoreo, como se menciona anteriormente, y la suplementación de estos electrolitos.

Reacciones relacionadas con la infusión

En los estudios clínicos de CCRm en monoterapia o terapia combinada (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que suceden dentro de las 24 horas de cualquier infusión) se informaron en los pacientes tratados con Vectibix, incluidas reacciones graves relacionadas con la infusión (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Dentro del contexto de post-comercialización, se han informado serias reacciones relacionadas con la infusión, en las que están incluidos los informes raros de post-comercialización con un resultado fatal. Si aparece una reacción severa o con riesgo de muerte durante la infusión o en cualquier momento después de la misma [p.ej., presencia de broncoespasmo, angioedema, hipotensión, necesidad de medicación parenteral o anafilaxis], Vectibix deberá discontinuarse permanentemente (ver las secciones de Reacciones adversas y Contraindicaciones).

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



En pacientes que experimentan reacciones leves a moderadas (CTCAE grados 1 y 2) que se relacionan con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión. Se recomienda mantener esta velocidad de infusión baja en todas las infusiones posteriores.

Se han informado reacciones por hipersensibilidad que ocurren pasadas las 24 horas posteriores a la infusión, en las que se incluye un caso fatal de angioedema que sucedió pasadas las 24 horas de la infusión. Se les debe informar a los pacientes acerca de la posibilidad de una reacción de inicio tardío y se los debe instruir para contactar al médico si aparecen síntomas de una reacción por hipersensibilidad.

Toxicidades oculares

Se han informado casos serios de queratitis, queratitis ulcerativa y perforación corneal. Los pacientes que presenten signos y síntomas agudos o empeoramiento de los mismos, que sugieran queratitis tales como: inflamación ocular, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, dolor ocular y/o ojos rojos, deben ser remitidos rápidamente a un especialista en oftalmología.

Si se confirma el diagnóstico de queratitis ulcerativa, debe interrumpirse o suspenderse el tratamiento con Vectibix. Si se diagnostica queratitis, se deben considerar cuidadosamente los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento.

Vectibix debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de queratitis, queratitis ulcerativa u ojo seco severo. El uso de lentes de contacto también es un factor de riesgo para la queratitis y la ulceración.

Precauciones

Análisis del RAS

El estado mutacional del RAS debe determinarse en un laboratorio con experiencia utilizando un método de análisis validado (ver Contraindicaciones).

Advertencias de excipientes

Este medicamento contiene 3,45 mg de sodio por mL, equivalente al 0,17% de la ingesta diaria máxima de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Vectibix en combinación con quimioterapia de irinotecan, 5-fluorouracilo en bolo y leucovorina (IFL)

Los pacientes que recibían Vectibix en combinación con el régimen IFL [5-fluorouracil en bolo (500 mg/m²), leucovorina (20 mg/m²) e irinotecan (125 mg/m²)] experimentaron una incidencia alta de diarrea severa. Por lo tanto, la administración de Vectibix en combinación con IFL debe evitarse.

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



Vectibix en combinación con regímenes de quimioterapia y bevacizumab

Un estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico de 1.053 pacientes evaluó la eficacia y seguridad de bevacizumab y regímenes quimioterapéuticos que contienen oxaliplatino o irinotecan con y sin Vectibix en el tratamiento de primera línea de cáncer colorrectal metastático.

En ambos grupos de tratamiento de quimioterapia, se observó más toxicidad en el grupo de Vectibix, manifestándose como una incidencia mayor de grado 3 y eventos adversos más frecuentes, una incidencia mayor de eventos adversos serios, y más muertes en general en relación con el grupo de control. Se observaron tendencias similares de seguridad para los grupos de tratamiento con oxaliplatino e irinotecan por separado.

Se experimentaron eventos adversos serios en un 59% en el grupo de Vectibix versus un 37% en el grupo de control, con incidencias más altas en el grupo de Vectibix de deshidratación, diarrea, embolia pulmonar, náuseas y vómito. Las infecciones serias en general demostraron una diferencia en el tratamiento (15% versus 9%); sin embargo, no ocurrió ninguna infección específica de ningún tipo en una alta frecuencia. El 19% de los pacientes que recibían Vectibix experimentaron un evento serio que fue considerado como relacionado a Vectibix, los más comunes fueron diarrea, deshidratación y vómito.

Este estudio no demostró una mejora en la sobrevida libre de progresión (criterio de valoración primario) al agregar Vectibix a la quimioterapia basada en bevacizumab y oxaliplatino. No está indicado agregar Vectibix a la combinación de bevacizumab y quimioterapia en el tratamiento de primera línea del cáncer metastático colorrectal.

Vectibix en combinación con quimioterapia basada en oxaliplatino en pacientes con CCRm con RAS mutado o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia que contiene oxaliplatino a pacientes con CCRm con tumores RAS mutados o para quienes el estado del tumor RAS es desconocido (ver Contraindicaciones). En el análisis primario de un estudio (n = 1.183, 656 sujetos con KRAS [exón 2] del tipo silvestre y 440 sujetos con tumores KRAS mutados) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea para CCRm, se observó una sobrevida libre de progresión (SLP) y un tiempo de sobrevida global (SG) disminuido en pacientes con tumores KRAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 221) versus FOLFOX solo (n = 219). También se observó una tendencia hacia la reducción del tiempo de sobrevida global en la población con CCRm con KRAS mutado.

Un análisis predefinido, retrospectivo de un subgrupo de 641 pacientes de los 656 pacientes con tumores KRAS (exón 2) del tipo silvestre de este estudio identificó mutaciones adicionales de RAS (KRAS [exones 3 y 4] o NRAS [exones 2, 3 y 4]) en el 17% (n = 108)

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



de los pacientes. Se observó una reducción de SLP y SG en pacientes con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX (n = 51) versus FOLFOX solo (n = 57).

Los pacientes con estado funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group 2 (ECOG 2) con Vectibix en combinación con quimioterapia

En un estudio de fase 3 (N = 1.183; 656 pacientes con KRAS del tipo silvestre y 440 pacientes con CCRm KRAS mutado) que evaluaba Vectibix en combinación con 5-fluororacilo, leucovorina y oxaliplatino infusional (FOLFOX) en comparación con FOLFOX solo como terapia de primera línea, se observó que en los pacientes con CCRm KRAS tipo silvestre con estado funcional ECOG 2 (Eastern Cooperative Oncology Group 2) (n = 37; n = 19 [Vectibix más FOLFOX], n = 18 [FOLFOX solo]) había aumentado la toxicidad y presentaban disminución significativa de la sobrevida libre de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) en relación con el estado funcional ECOG 0 o 1 (n = 611). En pacientes con CCRm KRAS tipo silvestre, los eventos adversos con una diferencia > 20% entre los brazos de tratamiento en cada grupo ECOG, y una diferencia > 5% entre los grupos ECOG en el brazo de Vectibix más FOLFOX fueron hipomagnesemia, hipocalcemia, anemia y pérdida de peso. Se observaron hallazgos similares de seguridad en los pacientes con CCRm RAS tipo silvestre. Para los pacientes con un estado funcional ECOG 2, se recomienda una evaluación riesgo-beneficio previa al comienzo de Vectibix en combinación con quimioterapia para el tratamiento de CCRm.

Falla renal aguda

Se ha observado falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea severa y deshidratación.

Interacciones

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos.

Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia IFL o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia. La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático RAS mutado o para los que el estado RAS es desconocido. Se

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



observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vectibix puede tener una pequeña influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si los pacientes experimentan síntomas relacionados con el tratamiento que afectan su visión y/o la capacidad para concentrarse y reaccionar, se recomienda que no conduzcan o utilicen máquinas o hasta que el efecto disminuya.

Carcinogénesis, mutagénesis y fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de panitumumab.

No hay datos disponibles del efecto de Vectibix sobre la fertilidad humana. No se llevaron a cabo estudios formales de fertilidad masculina; sin embargo, la evaluación microscópica de los órganos de reproducción masculinos de estudios de toxicidad por dosis repetidas en monos cynomolgus en dosis de hasta aproximadamente 5 veces la dosis humana en una base de mg/kg no reveló diferencias en comparación con los monos macho control. Los estudios de fertilidad que se llevaron a cabo en monos cynomolgus hembras mostraron que panitumumab podría provocar un ciclo menstrual prolongado y/o amenorrea e índice de embarazo reducido que ocurrió en todas las dosis evaluadas.

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Vectibix en mujeres embarazadas. En mujeres en edad reproductiva se debe aconsejar evitar el embarazo. Panitumumab ha demostrado que provoca abortos y/o muertes fetales en monos cynomolgus cuando se administra durante el período de organogénesis en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. El EGFR ha estado implicado en el control del desarrollo prenatal y podría ser esencial para una organogénesis normal, proliferación y diferenciación en el desarrollo embrionario. Por lo tanto, Vectibix puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas.

Es sabido que la IgG humana puede cruzar la barrera placentaria, y por lo tanto panitumumab podría transmitirse desde la madre hacia el feto en desarrollo. En mujeres en edad reproductiva, se deben utilizar las medidas anticonceptivas efectivas durante el tratamiento con Vectibix y durante 2 meses después de la última dosis. Si se utiliza Vectibix durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras recibe el producto medicinal, se la debe asesorar respecto del riesgo potencial de pérdida del embarazo o el potencial peligro hacia el feto.

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



Lactancia

Se desconoce si panitumumab se secreta en la leche materna humana. Debido a que la IgG humana se secreta en la leche materna, panitumumab también puede secretarse. Se desconoce el potencial de absorción y daño hacia el bebé luego de la ingestión. Se recomienda que la mujer no lacte durante el tratamiento con Vectibix ni tampoco durante los 2 meses posteriores a la última dosis.

Otros datos de seguridad preclínicos

Las reacciones adversas observadas en animales a niveles de exposición similares a los niveles de exposición clínica y con una posible relevancia al uso clínico, fueron las siguientes:

Rash cutáneo y diarrea fueron los hallazgos más importantes observados en los estudios de toxicidad por dosis repetidas de hasta 26 semanas de duración en monos cynomolgus. Estos hallazgos se observaron en dosis aproximadamente equivalentes a la dosis humana recomendada y fueron reversibles al finalizar la administración de panitumumab. El rash cutáneo y la diarrea observados en monos se consideran relacionados con la acción farmacológica de panitumumab y son consistentes con las toxicidades observadas con otros inhibidores anti-EGFR.

Reacciones adversas:

Basándose en un análisis de todos los pacientes de ensayos clínicos con CCRm que reciben monoterapia de Vectibix y en combinación con quimioterapia (n = 2.224), las reacciones adversas más comunes que se han informado son reacciones en la piel en aproximadamente 94% de los pacientes. Estas reacciones se relacionan con los efectos farmacológicos de Vectibix y la mayoría son leves a moderadas con un 23% severas (NCI-CTC grado 3 o más) y < 1% que ponen en riesgo la vida del paciente (NCI-CTC grado 4).

Las reacciones adversas comúnmente informadas que se manifestaron en $\geq 20\%$ de los pacientes fueron trastornos gastrointestinales (diarrea [46%], náuseas [39%], vómito [26%], estreñimiento [23%] y dolor abdominal [23%]); trastornos generales (fatiga [35%], pirexia [21%]); trastornos del metabolismo y nutrición (disminución del apetito [30%]); infecciones e infestaciones (paroniquia [20%]); y trastornos en la piel y tejido subcutáneo (rash [47%], dermatitis acneiforme [39%], prurito [36%], eritema [33%] y piel seca [21%]).

Excepto donde se indique, los datos en la tabla a continuación describen las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos en pacientes con CCRm que recibieron Vectibix como único agente o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, se presentan las reacciones adversas en orden decreciente con respecto a la gravedad.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por sistema y órgano según MedDRA	Reacciones adversas			
	Muy frecuente (≥ 1/10)	Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuente (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Conjuntivitis Paroniquia ¹	Rash pustular Celulitis ¹ Infección de las vías urinarias Foliculitis Infección localizada	Infección ocular Infección del párpado	
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Anemia	Leucopenia		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ¹	Reacción anafiláctica ²	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia Hipomagnesemia Disminución del apetito	Hipocalcemia Deshidratación Hiperglucemia Hipofosfatemia		
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Ansiedad		
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareos		
Trastornos oculares		Blefaritis Crecimiento de las pestañas Aumento del lagrimeo Hiperemia ocular Ojo seco Prurito ocular Irritación ocular	Queratitis ¹ Irritación del párpado	Queratitis ulcerativa ^{1,4} Perforación corneal ^{1,4,5}
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Cianosis	



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda Hipotensión Hipertensión Enrojecimiento		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos	Embolia pulmonar Epistaxis	Enfermedad pulmonar intersticial ³ Broncoespasm o Sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea ¹ Náuseas Vómito Dolor abdominal Estomatitis Estreñimient o	Hemorragia rectal Boca seca Dispepsia Úlcera aftosa Queilitis Enfermedad por reflujo gastroesofágic o	Labios agrietados Labios secos	

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo ¹	Dermatitis acneiforme Rash Eritema Prurito Piel seca Fisuras en la piel Acné Alopecia	Úlcera de la piel Reacción descamativa de la piel Rash descamativo Dermatitis Rash papular Rash pruriginoso Rash eritematoso Rash generalizado Rash macular Rash maculopapular Lesión cutánea Toxicidad cutánea Escaras Hipertrichosis Onicoclasia Trastornos en las uñas Hiperhidrosis Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Angioedema ¹ Hirsutismo Uña encarnada Onicosis	Necrólisis epidérmica tóxica ^{1,4} Síndrome de Stevens-Johnson ^{1,4} Necrosis de la piel ^{1,4}
--	--	--	--	---

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



Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Dolor en las extremidades		
Trastornos generales y condiciones en la zona de administración	Fatiga Pirexia Astenia Inflamación de la mucosa Edema periférico	Dolor en el pecho Dolor Escalofríos		
Lesiones, envenenamiento y complicaciones procedimentales			Reacción relacionada con la infusión ¹	
Investigaciones	Disminución del peso	Magnesio en sangre disminuido		

¹ Ver "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Ver Advertencias: Reacciones relacionadas con la infusión.

³ Ver Advertencias: Complicaciones pulmonares.

⁴ Perforación corneal, necrosis en la piel, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y queratitis ulcerativa son RAMs (Reacciones Adversas a Medicamentos) a panitumumab que fueron reportadas en el ámbito post-comercialización con una frecuencia desconocida.

⁵ La perforación corneal incluye la queratopexia y la perforación corneal.

El perfil de seguridad de Vectibix en combinación con quimioterapia consistía en las reacciones adversas informadas de Vectibix (como monoterapia) y las toxicidades del régimen de quimioterapia de base. No se observaron nuevas toxicidades o empeoramiento de las toxicidades previamente reconocidas más allá de los efectos aditivos esperados. Las reacciones de la piel fueron las reacciones adversas que aparecieron más frecuentemente en pacientes que recibieron Vectibix en combinación con quimioterapia. Otras toxicidades que se observaron con una frecuencia mayor en relación con la monoterapia incluyeron hipomagnesemia, diarrea y estomatitis. Estas toxicidades con poca frecuencia generaron la discontinuación de Vectibix o de la quimioterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos gastrointestinales

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



La diarrea se informó principalmente como leve o moderada en severidad. La diarrea severa (NCI-CTC grado 3 y grado 4) fue informada en 2% de los pacientes tratados con Vectibix como monoterapia y en un 16% de pacientes tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia. Hubo informes de falla renal aguda en pacientes que desarrollan diarrea y deshidratación.

Reacciones relacionadas con la infusión

En todos los estudios clínicos sobre CCRm con monoterapia y terapia combinada (n = 2.224), las reacciones relacionadas con la infusión (que ocurren dentro de las 24 horas de cualquier infusión), que podrían incluir síntomas/signos tales como escalofríos, fiebre o disnea, fueron informadas en aproximadamente el 5% de los pacientes tratados con Vectibix, de los cuales 1% fueron severos (NCI-CTC grado 3 y grado 4).

Tuvo lugar un caso fatal de angioedema en un paciente con carcinoma metastático y recurrente de células escamosas de cabeza y cuello que fue tratado con Vectibix en un ensayo clínico. El episodio fatal ocurrió después de la re-exposición luego de un episodio previo de angioedema; ambos episodios tuvieron lugar luego de más de 24 horas después de la administración. También se han informado, en los estudios post-comercialización, reacciones de hipersensibilidad que ocurrieron pasadas las 24 horas desde que se administró la infusión.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

El rash cutáneo se manifestó principalmente en la cara, en la parte superior de pecho y en la espalda, pero también en las extremidades. Como complicaciones al desarrollo de reacciones severas de la piel y del tejido subcutáneo, se informaron infecciones incluyendo sepsis, que en casos aislados llevó a la muerte del paciente, celulitis y abscesos locales que requirieron incisiones o drenaje. El tiempo promedio de aparición del primer síntoma de reacciones dermatológicas fue de 10 días, y el tiempo promedio de resolución luego de la última dosis de Vectibix fue de 31 días.

La inflamación paroniquial se asoció con la inflamación de los bordes laterales de las uñas de los dedos de los pies y de las manos.

A las reacciones dermatológicas (incluidos los efectos de las uñas) observadas en pacientes tratados con Vectibix u otros inhibidores de EGFR se las asocia con los efectos farmacológicos de la terapia.

En todos los estudios clínicos, las reacciones de la piel ocurrieron en aproximadamente el 94% de los pacientes que recibieron Vectibix como monoterapia o en combinación con quimioterapia (n = 2.224). Estos eventos consistieron fundamentalmente en rash y dermatitis acneiforme y en general fueron de leves a moderadas en severidad. Las

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



reacciones severas de la piel (NCI- CTC grado 3) fueron informadas en un 23% y las reacciones de la piel que ponen en riesgo la vida (NCI-CTC grado 4) en < 1% de los pacientes. Se han observado complicaciones infecciosas mortales y potencialmente mortales, incluyendo fascitis necrotizante y sepsis, en pacientes tratados con Vectibix (ver Advertencias).

Para el manejo clínico de las reacciones dermatológicas, incluyendo las recomendaciones del ajuste de la dosis, ver Advertencias.

En la experiencia post-comercialización se han reportado casos raros de necrosis de la piel, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (ver Advertencias).

Toxicidades oculares

Se han informado casos serios de queratitis, queratitis ulcerativa y perforación corneal.

Interacciones:

Los datos de un estudio de interacción que involucró Vectibix e irinotecan en pacientes con CCRm indicaron que la farmacocinética de irinotecan y su metabolito activo, SN-38, no se alteran cuando se co-administran los fármacos. Los resultados de una comparación de estudios cruzados indicaron que los regímenes que contienen irinotecan (IFL o FOLFIRI) no tienen efecto sobre la farmacocinética de panitumumab.

No se debe administrar Vectibix en combinación con quimioterapia IFL o con quimioterapia que contiene bevacizumab. Se observó una gran incidencia de diarrea severa cuando se administró Vectibix en combinación con IFL, y una toxicidad y muertes en aumento cuando Vectibix se combinó con bevacizumab y quimioterapia. La combinación de Vectibix con quimioterapia basada en oxaliplatino está contraindicada para pacientes con cáncer colorrectal metastático RAS mutado o para los que el estado RAS es desconocido. Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión y un tiempo de sobrevida global en un estudio clínico en sujetos con tumores RAS mutados que recibieron Vectibix y FOLFOX.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Grupo etario: Pacientes mayores de 18 años de edad.

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



El tratamiento de Vectibix debe estar supervisado por un médico experimentado en el uso de la terapia anticancerosa.

La dosis recomendada de Vectibix es 6 mg/kg de peso corporal administrada una vez cada dos semanas.

La dosis debe mantenerse hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Ver Método de administración para tiempos de infusión.

Una reducción en la velocidad de infusión de Vectibix podría ser necesaria en los casos que surjan reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Método de administración).

Si un paciente desarrolla reacciones dermatológicas de grado 3 (NCI-CTC/CTCAE) o mayor, o que se consideran intolerables (ver Advertencias), se recomiendan las siguientes modificaciones de dosis:

Aparición de síntoma(s) en la piel: $\geq$ grado 3 ¹	Administración de Vectibix	Resultado	Regulación de la dosis
Aparición inicial	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 100% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Segunda aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 80% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Tercera aparición	Suspenda 1 o 2 dosis	Mejoría (< grado 3)	Se continúa con la infusión al 60% de la dosis original
		Sin mejoría	Discontinuar
Cuarta aparición	Discontinuar	-	-

¹ Mayor o igual a grado 3 se define como severo o que ponga en riesgo la vida.

Método de administración

Vectibix se debe administrar como una infusión intravenosa (IV) a través de una bomba de infusión.

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



Antes de la infusión, Vectibix debe diluirse en una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/mL (0,9%) hasta obtener una concentración final que no exceda los 10 mg/mL.

Vectibix se debe administrar utilizando un filtro de baja fijación a proteínas de 0,2 o 0,22 micrómetros dispuesto en línea, a través de una vía periférica o de un catéter permanente. El tiempo de infusión recomendado es de aproximadamente 60 minutos. Si la primera infusión es tolerada, entonces las siguientes infusiones pueden administrarse durante 30 a 60 minutos. Las dosis superiores a los 1.000 mg se deben infundir durante aproximadamente 90 minutos.

La vía de infusión se debe purgar con solución de cloruro de sodio antes y después de la administración de Vectibix para evitar la mezcla con otros productos medicinales o soluciones IV.

No se debe administrar vectibix como inyección iv directa o en bolo.

Vectibix debe inspeccionarse visualmente antes de la administración. La solución debe ser incolora y puede contener partículas proteínicas visibles translúcidas a blancas, amorfas (las cuales serán removidas por filtración en línea). No administre Vectibix si su apariencia no es como fue descrito.

No usar una aguja hipodérmica con un calibre menor a 21 gauge para retirar la cantidad necesaria de Vectibix para una dosis de 6 mg/kg. No use dispositivos libres de aguja (p.ej., adaptadores de vial) para retirar el contenido del frasco ampolla.

Previo a la administración, Vectibix debe diluirse en cloruro de sodio al 0,9% por un profesional de la salud usando una técnica aséptica. Diluir a una concentración máxima de ≤ 10 mg/mL y un volumen total de 100 mL. Las dosis mayores a los 1.000 mg se deben diluir en 150 mL con una inyección de cloruro de sodio al 0,9%. La solución diluida se debe mezclar invirtiendo suavemente el frasco. No agitar.

No se han observado incompatibilidades entre Vectibix y cloruro de sodio al 0,9% en bolsas de cloruro de polivinilo o bolsas de poliolefina.

Descarte el frasco ampolla y cualquier líquido remanente después de su uso único.

Cualquier producto sin utilizar o material residual se debe desechar de acuerdo con los requerimientos locales.

Poblaciones especiales

La seguridad y eficacia de Vectibix aún no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

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



No existen datos clínicos para dar soporte al ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada. No se observaron diferencias generales en los estudios clínicos con monoterapia de Vectibix con respecto a la seguridad y eficacia entre pacientes de 65 años o más y pacientes jóvenes. Sin embargo, se informó un número aumentado de reacciones adversas serias en pacientes de edad avanzada tratados con Vectibix en combinación con quimioterapia basada en irinotecan u oxaliplatino en comparación con quimioterapia sola.

No existe un uso relevante de Vectibix en la población pediátrica en el tratamiento de indicación de cáncer colorrectal.

Condición de venta: Venta con formula medica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 9, diciembre 2021 allegado mediante radicado No. 20211283396
- Información para Prescribir versión 9, diciembre 2021 allegado mediante radicado No. 20211283396

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.5. XOLAIR® SOLUCIÓN INYECTABLE 75MG /0.5ML

Expediente : 20094435
Radicado : 20211283097
Fecha : 15/12/2021
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 75 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Asma alérgica

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



Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCPN) Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSC-PN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Indicación aprobada al momento de la radicación:

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab.

Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi

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



todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato. Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

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



Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex.

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Precauciones y advertencias aprobadas al momento de la radicación:

Advertencias Y Precauciones

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab. Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia no relacionados con omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la

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



posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

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



Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

Reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia.

Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

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



Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.

**: Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia.

Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría frecuencia
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135	
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales			
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg) La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano,

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia.

Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

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



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario: Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial

Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones

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



anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años-paciente.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina. No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates.

Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de eventos adversos seleccionados

En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizadas en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia. Los casos observados eran infrecuentes ($<1/100$) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia. En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años-paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13). En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del

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



95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas). En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años paciente fue de 7,52 (115/15 286 años paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

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



En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H1 o anti-H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL). No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica. Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total.

Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no

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



resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

	Peso corporal (kg)									
IgE basal (UI/ml)	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

*En los ensayos clínicos pivotales de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20- 25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS:									225
>100-200	VÉASE LA TABLA 3									375
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis			
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*En los ensayos clínicos pivote de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea. Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab. Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla.

Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

Pacientes pediátricos

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

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





En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Las instrucciones completas de uso figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

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



Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Condición de venta: Venta por formula medica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión del 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211283097
- Información para Prescribir versión del 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211283097
- Declaración sucinta versión del 11 de diciembre de 2019 allegado mediante radicado No. 20211283097

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.6. XOLAIR ® SOLUCIÓN INYECTABLE 150MG /1ML

Expediente : 20104049
Radicado : 20211283120 / 20221096881
Fecha : 15/12/2021
Interesado : Novartis Pharma A.G.

Composición:

Cada ml contiene 150 mg de Omalizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

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



Rinosinusitis crónica con pólipos nasales (RSCPN) Xolair está indicado como tratamiento suplementario con corticoesteroides intranasales (CIN) para el tratamiento de adultos (mayores de 18 años) con RSCPN severa en los que el tratamiento con CIN no proporciona un control adecuado de la enfermedad.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Indicación aprobada al momento de la radicación:

Asma alérgica

Xolair (omalizumab) está indicado para el tratamiento de los adultos y niños (mayores de 6 años) afectados de asma alérgica persistente moderada o grave, cuyos síntomas no pueden controlarse debidamente con corticoesteroides inhalados.

Urticaria espontánea crónica

Xolair (omalizumab) está indicado como tratamiento adicional/complementario de adultos y adolescentes (mayores de 12 años) afectados con urticaria crónica espontánea que han sido refractarios a la terapia estándar con antihistamínicos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab.

Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los ensayos clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia sin relación con el omalizumab pueden ser un factor de

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



riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes. No obstante, podría ser necesario ejercer cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

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



Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

En el asma alérgica o los pólipos nasales no se recomienda interrumpir bruscamente los corticoesteroides inhalados o sistémicos después de iniciar el tratamiento con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Precauciones y advertencias aprobadas al momento de la radicación:

Advertencias y precauciones

Reacciones alérgicas

Como sucede con cualquier otra proteína, pueden sobrevenir reacciones alérgicas locales o generales, incluso anafilaxia, cuando se administra omalizumab.

Rara vez se han observado reacciones anafilácticas en los estudios clínicos. Desde la comercialización del producto se han registrado anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes de Xolair. Casi todas esas reacciones ocurrieron en un plazo de 2 horas, y la mayoría se produjeron en las tres primeras administraciones de Xolair. Por consiguiente, las tres primeras administraciones debe hacerlas un profesional sanitario o realizarse bajo su supervisión. Los antecedentes de anafilaxia no relacionados con omalizumab pueden ser un factor de riesgo de aparición de reacciones anafilácticas posteriores a la administración de Xolair. Por ello, en los pacientes con antecedentes conocidos de anafilaxia, Xolair debe administrarlo un profesional sanitario que tenga a la mano medicamentos con los cuales tratar cualquier reacción anafiláctica que pueda presentarse luego de la administración de Xolair. Se debe comunicar al paciente la posibilidad de que ocurran dichas reacciones y que, en caso de padecerlas, contacte al médico de inmediato.

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



Al igual que sucede con todos los anticuerpos monoclonales humanizados obtenidos por ingeniería genética, en casos raros los pacientes pueden generar anticuerpos contra el omalizumab.

En pacientes tratados con anticuerpos monoclonales humanizados, como el omalizumab, se han registrado casos raros de enfermedad del suero y otras reacciones afines, que son reacciones de hipersensibilidad retardada de tipo III. Estas reacciones comienzan típicamente de 1 a 5 días después de la primera inyección o de las inyecciones siguientes e incluso después de tratamientos más prolongados. Entre los síntomas indicativos de la enfermedad del suero figuran artritis o artralgia, erupción (urticaria u otras formas), fiebre y linfadenopatías. Los antihistamínicos y los corticoesteroides pueden ser útiles para prevenir o tratar este trastorno. Hay que pedir a los pacientes que refieran cualquier síntoma sospechoso.

Parasitosis

La IgE puede estar implicada en reacciones inmunitarias a ciertas infestaciones. Un ensayo comparativo con placebo efectuado en pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis reveló un leve aumento de la tasa de infestación con el omalizumab, pero el curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de la infestación no presentaban diferencias. La tasa de helmintosis en el programa clínico general, que no fue diseñado para detectar tales infestaciones, fue inferior a 1 en 1000 pacientes.

No obstante, podría ser necesario tener cautela en pacientes expuestos a un elevado riesgo de contraer helmintosis, especialmente cuando viajen a zonas donde las helmintosis sean endémicas. Si los pacientes no responden al tratamiento antihelmíntico recomendado, debe contemplarse la interrupción del tratamiento con Xolair.

Generales

Xolair no está indicado para el tratamiento de las agudizaciones del asma, de los broncoespasmos agudos ni del estado asmático de carácter agudo.

Xolair no ha sido estudiado en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E o aspergilosis broncopulmonar alérgica, ni como tratamiento preventivo de reacciones anafilácticas.

Xolair no ha sido suficientemente estudiado como tratamiento de la dermatitis atópica, la rinitis alérgica o la alergia alimentaria.

Tampoco ha sido estudiado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias, procesos mediados por inmunocomplejos o disfunción renal o hepática subyacente. Se debe ejercer cautela cuando se administre Xolair a estos pacientes.

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



No se recomienda la interrupción brusca de la administración de corticoesteroides sistémicos o inhalados después de instaurar la terapia con Xolair. La reducción de la dosis de corticoesteroide requiere la supervisión directa de un médico y puede que deba realizarse de forma gradual.

Jeringa precargada, personas sensibles al látex

El capuchón desmontable de la aguja de la jeringa precargada con la solución inyectable de Xolair contiene un derivado del látex o goma natural. Aunque no se detectan restos de látex (goma natural) en el capuchón desmontable de la aguja, no se ha estudiado la seguridad del uso de la solución inyectable de Xolair en jeringa precargada en personas sensibles al látex.

Eventos Tromboembólicos-Arteriales

Durante el uso de Omalizumab se incrementan los riesgos de sufrir eventos cardiovasculares y cerebrales.

Reacciones adversas:

Asma alérgica

Resumen del perfil toxicológico

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y las reacciones en la zona de inyección (como dolor, hinchazón, eritema y prurito en la zona de inyección). En los estudios clínicos efectuados en pacientes de 6 a <12 años, las reacciones adversas más frecuentes fueron la cefalea, la fiebre y el dolor en la parte superior del abdomen. La mayoría de los eventos fueron leves o moderados.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos La Tabla 5 recoge las reacciones adversas registradas en los estudios clínicos en todos los pacientes con asma alérgica tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia. Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\ 000$).

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



Tabla 5 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos del asma alérgica

Infecciones e infestaciones	
Infrecuentes	Faringitis
Raras	Parasitosis
Trastornos del sistema inmunitario	
Raras	Reacción anafiláctica y otros trastornos alérgicos, producción de anticuerpos contra el medicamento
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	Cefalea**
Infrecuentes	Mareo, somnolencia, parestesias, síncope
Trastornos vasculares	
Infrecuentes	Hipotensión postural, rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Infrecuentes	Tos, broncoespasmo alérgico
Raras	Edema laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Dolor en la zona superior del abdomen*
Infrecuentes	Náuseas, diarrea, signos y síntomas dispépticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Infrecuentes	Urticaria, erupción, prurito, fotosensibilidad
Raras	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes	Pirexia (fiebre)*
Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección, como dolor, eritema, prurito e hinchazón
Infrecuentes	Aumento de peso, fatiga (cansancio), brazos hinchados, enfermedad de tipo gripal

*: En niños de 6 a <12 años.

**: Muy frecuente en niños de 6 a <12 años.

Las frecuencias de las reacciones adversas observadas en el grupo del tratamiento activo fueron muy similares a las observadas en el grupo de referencia.

Pólipos nasales

Resumen del perfil toxicológico

Los datos que se describen a continuación provienen de dos estudios comparativos con placebo realizados en pacientes mayores de 18 años. En estos estudios, los pacientes recibieron placebo o Xolair en dosis de entre 150 y 600 mg cada 2 o 4 semanas. Todos los pacientes recibieron un tratamiento de base con mometasona intranasal. El perfil toxicológico observado en los pacientes con pólipos nasales concordó con el observado en el asma alérgica y la UEC. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (>3%), que fueron más frecuentes en comparación con el placebo, se muestran en la Tabla 6.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los estudios clínicos

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



La Tabla 6 recoge las reacciones adversas registradas durante los estudios clínicos en todos los pacientes con pólipos nasales tratados con Xolair incluidos en la población de análisis de la seguridad, desglosadas por clase de órgano, aparato o sistema y por frecuencia.

Según su frecuencia se clasifican en: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de pólipos nasales

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios 1 y 2 de pólipos nasales con omalizumab, agrupados		Categoría frecuencia	de
	Placebo N = 130	Omalizumab N = 135		
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (5,4%)	11 (8,1%)	Frecuentes	
Mareo	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	2 (1,5%)	4 (3,0%)	Frecuentes	
Trastornos gastrointestinales				
Dolor en la zona superior del abdomen	1 (0,8%)	4 (3,0%)	Frecuentes	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Reacciones en la zona de inyección (reacciones en la zona de inyección, reacción relacionada con la inyección, dolor en la zona de inyección)	2 (1,5%)	7 (5,2%)	Frecuentes	

Urticaria espontánea crónica

Resumen del perfil toxicológico

En 975 pacientes con UEC se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad del omalizumab administrado en dosis de 75, 150 y 300 mg cada 4 semanas. De estos pacientes, 242 recibieron placebo. Recibieron omalizumab durante plazos de hasta 12 semanas 733 pacientes, y 490 pacientes lo recibieron durante plazos de hasta 24 semanas. A su vez, 175 y 412 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 12 semanas y 87 y 333 pacientes fueron tratados durante plazos de hasta 24 semanas con las dosis recomendadas de 150 y 300 mg, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios clínicos con adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) fueron la cefalea y la nasofaringitis.

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



Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con las dosis recomendadas (150 o 300 mg) La Tabla 7 presenta, ordenadas por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA, las reacciones adversas (eventos que, después de una evaluación médica, se detectaron en $\geq 1\%$ de los pacientes de cualquier grupo de tratamiento y con una frecuencia ≥ 2 puntos porcentuales mayor en cualquier grupo del omalizumab que en el grupo del placebo) descritas con las dosis recomendadas (150 y 300 mg) en los tres estudios de fase III combinados. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas figuran por orden decreciente de frecuencia.

Se indica la categoría de frecuencia de cada reacción adversa aplicando la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), y muy raras ($< 1/10\,000$).

Tabla 7 Reacciones adversas registradas en la base de datos de seguridad de los ensayos de urticaria espontánea crónica combinados (desde el día 1 hasta la semana 12) con las dosis recomendadas

Reacciones adversas (por término preferente del MedDRA)	Estudios Q4881g, Q4882g y Q4883g con omalizumab combinados			Categoría de frecuencia
	Placebo N = 242	150 mg N = 175	300 mg N = 412	
Infecciones e infestaciones				
Nasofaringitis	17 (7,0%)	16 (9,1%)	27 (6,6%)	Frecuentes
Sinusitis	5 (2,1%)	2 (1,1%)	20 (4,9%)	Frecuentes
Infección vírica del tracto respiratorio alto	0	4 (2,3%)	2 (0,5%)	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	7 (2,9%)	21 (12,0%)	25 (6,1%)	Muy frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Artralgia	1 (0,4%)	5 (2,9%)	12 (2,9%)	Frecuentes

Otros eventos notificados en cualquier momento del período de tratamiento del día 1 a la semana 24 (estudios Q4881g y Q4883g) que cumplieran los criterios de reacción adversa:

Infecciones e infestaciones: infección del tracto respiratorio superior (placebo: 3,1%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 5,7%), infección del tracto urinario (placebo: 1,8%; 150 mg: 4,6%; 300 mg: 2,4%).

Trastornos del sistema nervioso: cefalea sinusal (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,3%).



Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: mialgia (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%), dolor en una extremidad (placebo: 0%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%), dolor musculoesquelético (placebo: 0%; 150 mg: 2,3%; 300 mg: 0,9%).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia (placebo: 1,2%; 150 mg: 3,4%; 300 mg: 0,9%).

Reacciones en la zona de inyección: durante los estudios, las reacciones en la zona de inyección fueron más frecuentes en los pacientes tratados con el omalizumab que en los tratados con el placebo (300 mg: 2,7%; 150 mg: 0,6%; placebo: 0,8%) y consistieron en hinchazón, eritema, dolor, moretones, comezón, hemorragia y urticaria.

Reacciones adversas mencionadas en notificaciones espontáneas (de frecuencia desconocida)

Las reacciones que se describen a continuación se han identificado a través de notificaciones espontáneas desde la comercialización de Xolair. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y por ello se considera desconocida. Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente:

Trastornos del sistema inmunitario:

Anafilaxia y reacciones anafilactoides después de la primera administración o de administraciones subsiguientes, enfermedad del suero.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Alopecia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia idiopática severa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Síndrome de Churg-Strauss (granulomatosis eosinofílica con poliangitis).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Artralgia, mialgia, hinchazón articular.

Descripción de las reacciones adversas de interés especial

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



Anafilaxia

En las notificaciones posteriores a la comercialización se estimó un 0,2% de frecuencia de anafilaxia en pacientes tratados con Xolair teniendo en cuenta la cifra total de reacciones anafilácticas observadas a partir de una exposición calculada de más de 500 000 años paciente.

Trombocitopenia

En los ensayos clínicos, pocos pacientes presentaron cifras de plaquetas por debajo del límite inferior del intervalo de valores normales de laboratorio. Ninguna de estas variaciones se asoció a episodios hemorrágicos o a una disminución de la hemoglobina.

No se han descrito en seres humanos (pacientes mayores de 6 años) patrones de disminución persistente de las cifras de plaquetas como los observados en otros primates. Se han notificado casos de trombocitopenia después de la comercialización.

Parasitosis

En pacientes con asma alérgica y riesgo crónico elevado de helmintosis, un ensayo comparativo con placebo reveló un ligero aumento cuantitativo de la tasa de infestación con el omalizumab, que no fue estadísticamente significativo. El curso, la severidad y la respuesta al tratamiento de las infestaciones permanecieron inalterados.

Descripción de eventos adversos seleccionados En pacientes tratados con Xolair se han notificado los eventos adversos que figuran a continuación, aunque no se ha confirmado su relación de causalidad con el empleo de Xolair.

Cánceres

En los ensayos clínicos iniciales realizados en adultos, adolescentes y niños (mayores de 12 años) se observó un desequilibrio numérico de casos de cáncer entre el grupo del tratamiento activo y el grupo de referencia.

Los casos observados eran infrecuentes (<1/100) tanto en el grupo de tratamiento activo como en el de referencia.

En un estudio observacional posterior en el que se comparó a 5007 pacientes tratados con Xolair y a 2829 pacientes no tratados con Xolair que fueron objeto de seguimiento durante plazos de hasta 5 años, las tasas de incidencia de cánceres primarios por 1000 años paciente fueron de 16,01 (295/18 426 años-paciente) y de 19,07 (190/9963 años-paciente), respectivamente, lo cual no indica un mayor riesgo de cáncer (razón de tasas: 0,84; intervalo de confianza del 95%: 0,62; 1,13).

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



En otro análisis de ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y comparativos con placebo, en los que participaron 4254 pacientes tratados con Xolair y 3178 pacientes que recibieron un placebo, el tratamiento con Xolair no se asoció a un mayor riesgo de cáncer, ya que las tasas de incidencia por 1000 años-paciente fueron de 4,14 (14/3382 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 4,45 (11/2474 años-paciente) en el grupo del placebo (razón de tasas: 0,93; intervalo de confianza del 95%: 0,39; 2,27). La tasa general de incidencia de cánceres observada en el programa de ensayos clínicos de Xolair fue similar a la descrita para la población general.

No hubo casos de cáncer en los pacientes de 6 a <12 años tratados con omalizumab en los ensayos clínicos, y en el grupo de referencia solo hubo un caso de cáncer.

Accidentes tromboembólicos arteriales

En los ensayos clínicos comparativos y en los análisis intermedios de un estudio observacional, se apreció un desequilibrio numérico de accidentes tromboembólicos arteriales (ATA) tales como accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios, infartos de miocardio, anginas inestables o muertes de origen cardiovascular (que incluyen las muertes por causas desconocidas).

En el análisis final del estudio observacional, la tasa de ATA por 1000 años paciente fue de 7,52 (115/15 286 años-paciente) en el grupo de Xolair y de 5,12 (51/9963 años paciente) en el grupo de referencia. En un análisis multivariable en el que se tuvieron en cuenta los factores de riesgo cardiovascular iniciales disponibles, el cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio) fue de 1,32 (intervalo de confianza del 95%: 0,91; 1,91). En otro análisis combinado de los ensayos clínicos comparativos con placebo, aleatorizados y con doble enmascaramiento de 8 o más semanas de duración, se observó que la tasa de ATA por 1000 años-paciente fue de 2,69 (5/1856 años-paciente) en los pacientes que habían recibido Xolair y de 2,38 (4/1680 años-paciente) en los del grupo del placebo (razón de tasas: 1,13; intervalo de confianza del 95%: 0,24; 5,71).

Interacciones:

Las enzimas del citocromo P450, las bombas de expulsión y los mecanismos de unión a proteínas no contribuyen a la depuración del omalizumab, de modo que la probabilidad de que ocurran interacciones farmacológicas es reducida. No se han realizado estudios formales de interacción de Xolair con medicamentos o vacunas.

No hay motivos farmacológicos para esperar interacciones entre el omalizumab y los medicamentos comúnmente prescritos contra el asma, los pólipos nasales o la UEC.

Asma alérgica

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



En los estudios clínicos, Xolair se utilizó normalmente asociado a corticoesteroides inhalados y orales, agonistas β_2 inhalados de acción rápida o prolongada, modificadores de los leucotrienos, teofilina y antihistamínicos orales. No hubo indicios de que esos antiasmáticos habituales afectasen la seguridad de Xolair. Se dispone de escasos datos sobre el uso de Xolair combinado con la inmunoterapia específica (terapia de hiposensibilización).

Pólipos nasales

En los estudios clínicos, Xolair se utilizó asociado a un aerosol de mometasona intranasal, de acuerdo al protocolo. Entre las medicaciones concomitantes que se usaron frecuentemente se encuentran otros corticoesteroides intranasales, broncodilatadores, antihistamínicos, antagonistas de los receptores de leucotrienos, adrenérgicos/simpaticomiméticos y anestésicos locales nasales. No hubo indicios de que estos medicamentos usados habitualmente para los pólipos nasales afectasen la seguridad de Xolair.

Urticaria espontánea crónica

En los estudios clínicos de la UEC, Xolair se administró junto con antihistamínicos (anti-H1 o anti-H2) y antagonistas de los receptores de leucotrienos (ARL).

No hubo indicios de que el perfil toxicológico del omalizumab administrado con esos medicamentos fuera distinto del ya descrito en pacientes con asma alérgica.

Además, un análisis farmacocinético poblacional no reveló ningún efecto importante de los anti-H2 y los ARL en la farmacocinética del omalizumab.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología en el asma alérgica y los pólipos nasales

Se aplican los mismos principios posológicos para el asma y los pólipos nasales. La dosis adecuada y la frecuencia de administración de Xolair para estas afecciones se eligen con arreglo a la concentración basal de IgE (UI/ml), medida antes de iniciar el tratamiento, y al peso corporal (kg). A efectos de la asignación de la dosis, antes de la administración inicial, se debe valorar la concentración de IgE de los pacientes con un ensayo comercial de IgE sérica total.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Según estas determinaciones, podrían necesitarse entre 75 y 600 mg de Xolair repartidos en una a cuatro inyecciones en cada administración. Véanse las Tablas 1 y 2 para la conversión de la dosis y las Tablas 3 y 4 para la determinación de la dosis. Para administrar dosis de 225, 375 o 525 mg se puede utilizar Xolair 150 mg combinado con Xolair 75 mg.

No se debe administrar Xolair a pacientes cuya concentración basal de IgE o cuyo peso corporal (en kg) excedan los límites indicados en la tabla de dosificación.

Tabla 1 Conversión de la dosis en número de viales, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de viales		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg ^a	150 mg ^b		
75	1 ^c	0	1	0,6
150	0	1	1	1,2
225	1 ^c	1	2	1,8
300	0	2	2	2,4
375	1 ^c	2	3	3,0
450	0	3	3	3,6
525	1 ^c	3	4	4,2
600	0	4	4	4,8

^a 0,6 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 75 mg).

^b 1,2 ml = volumen máximo administrado por vial (Xolair 150 mg).

^c O utilizar 0,6 ml de un vial de 150 mg.

Tabla 2 Conversión de la dosis en número de jeringas precargadas, número de inyecciones y volumen total inyectado en cada administración

Dosis (mg)	Número de jeringas		Número de inyecciones	Volumen total inyectado (ml)
	75 mg	150 mg		
75	1	0	1	0,5
150	0	1	1	1,0
225	1	1	2	1,5
300	0	2	2	2,0
375	1	2	3	2,5
450	0	3	3	3,0
525	1	3	4	3,5
600	0	4	4	4,0

Duración del tratamiento, supervisión y ajustes posológicos

En los ensayos clínicos del asma alérgica se apreciaron una reducción de los episodios de agudización asmática y del uso de medicamentos de rescate y mejores puntuaciones de los síntomas durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Se necesitan 12 semanas de tratamiento como mínimo para evaluar adecuadamente si el paciente responde a Xolair.

En los ensayos clínicos de pólipos nasales, se observaron cambios en la puntuación para pólipos nasales (PPN) y la puntuación de congestión nasal (PCN) ya en la primera evaluación a las 4 semanas. La necesidad de mantener el tratamiento se debe reevaluar

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

periódicamente en función de la severidad de la enfermedad y el nivel de control de síntomas del paciente.

Xolair está previsto como tratamiento a largo plazo. La retirada del tratamiento suele provocar un retorno de las concentraciones elevadas de IgE libre y de los síntomas asociados.

Los valores de IgE total son altos durante el tratamiento y siguen siéndolo hasta un año después de haberlo interrumpido. Por consiguiente, a la hora de determinar las dosis no resulta útil reanalizar las concentraciones de IgE durante el tratamiento con Xolair. La determinación de la dosis tras interrupciones del tratamiento inferiores a un año de duración debe basarse en las concentraciones séricas de IgE obtenidas al determinar la dosis inicial. Si el tratamiento con Xolair se ha interrumpido durante por lo menos un año, se pueden volver a medir las concentraciones séricas de IgE total para determinar la dosis.

Las variaciones significativas del peso corporal exigen una adaptación posológica (véanse las Tablas 3 y 4).

Tabla 3 ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 4 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20-25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300
>100-200	150	150	150	300	300	300	300	300	450	600
>200-300	150	150	225	300	300	450	450	450	600	
>300-400	225	225	300	450	450	450	600	600		
>400-500	225	300	450	450	600	600				
>500-600	300	300	450	600	600					
>600-700	300		450	600		ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS: VÉASE LA TABLA 4.				

*En los ensayos clínicos pivotales de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg de peso corporal.

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

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





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 4 ADMINISTRACIÓN CADA 2 SEMANAS – Asma alérgica y pólipos nasales. Dosis de Xolair (mg por dosis) administrada por inyección subcutánea cada 2 semanas

IgE basal (UI/ml)	Peso corporal (kg)									
	≥20- 25*	>25-30*	>30-40	>40-50	>50-60	>60-70	>70-80	>80-90	>90-125	>125-150
≥30-100	ADMINISTRACIÓN CADA 4 SEMANAS:									225
>100-200	VÉASE LA TABLA 3									375
>200-300										375
>300-400									450	525
>400-500							375	375	525	600
>500-600						375	450	450	600	
>600-700		225			375	450	450	525		
>700-800	225	225	300	375	450	450	525	600		
>800-900	225	225	300	375	450	525	600			
>900-1000	225	300	375	450	525	600				
>1000-1100	225	300	375	450	600		No hay datos suficientes para recomendar una dosis			
>1100-1200	300	300	450	525	600					
>1200-1300	300	375	450	525						
>1300-1500	300	375	525	600						

*En los ensayos clínicos pivote de pólipos nasales no se incluyó a pacientes de menos de 30 kg ni más de 150 kg de peso corporal.

Posología en la urticaria espontánea crónica

La dosis recomendada es de 300 mg, que se administra cada cuatro semanas por inyección subcutánea.

Algunos pacientes pueden lograr un control de sus síntomas con una dosis de 150 mg administrada cada cuatro semanas.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de la disfunción renal o hepática sobre la farmacocinética del omalizumab.

Como la depuración del omalizumab, en dosis clínicas, depende principalmente del proceso de depuración de IgG, incluida la degradación (de la IgG) en el sistema reticuloendotelial (SRE), es improbable que una disfunción renal o hepática puedan alterarla.

Aunque no se recomienda ningún ajuste especial de la dosis, se debe tener cautela a la hora de administrar Xolair a estos pacientes.

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



Pacientes pediátricos

En el asma alérgica, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 6 años; por consiguiente, no se recomienda el uso de Xolair en tales pacientes.

En los pólipos nasales, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 18 años.

En la UEC, no se ha determinado la seguridad ni la eficacia del medicamento en pacientes menores de 12 años.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años) Se dispone de escasa información sobre el uso de Xolair en pacientes mayores de 65 años, pero no existen pruebas de que tales pacientes requieran una posología diferente de la de los pacientes adultos más jóvenes.

Modo de administración

Polvo y disolvente para solución inyectable

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular. Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

La experiencia con la autoadministración de Xolair polvo y disolvente para solución inyectable es escasa, por lo que esta formulación solo debe administrarla un profesional sanitario.

Las instrucciones completas de uso figuran en el apartado instrucciones de uso y manipulación.

Jeringa precargada

Xolair debe administrarse únicamente por vía subcutánea. No debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Las dosis de más de 150 mg deben repartirse entre dos o más zonas de inyección.

A partir de la cuarta administración (inclusive), si el médico lo considera apropiado, los pacientes sin antecedentes de anafilaxia pueden inyectarse Xolair ellos mismos o recibir la inyección por parte de un cuidador. El paciente o el cuidador deberán haber recibido capacitación sobre la técnica correcta de inyección y sobre el reconocimiento de los primeros signos y síntomas de reacción alérgica grave.

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



Se debe explicar a los pacientes o cuidadores que inyecten toda la cantidad de Xolair según las instrucciones de uso que figuran en el apartado

Condición de venta: Venta con formula medica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 11 de diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20211283120
- Información para Prescribir versión 11 de diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20211283120
- Declaración sucinta versión 11 de diciembre 2019 allegado mediante radicado No. 20211283120

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.7. SYNAGIS®100 MG SOLUCION PARA INYECCIÓN

Expediente : 20094809
Radicado : 20211040170 / 20211285635
Fecha : 16/12/2021
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg de Palivizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

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



Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de Palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados (ver REACCIONES ADVERSAS/Experiencia postcomercialización).

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de Palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con Palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar Palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de Palivizumab no contiene preservantes.

Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de Palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de Palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de Palivizumab.

Reacciones adversas:

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (Tabla 1).

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



Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio Impact-VSR

En el estudio de infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o en los subgrupos de niños en categorías por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o cuartil de la concentración sérica de palivizumab. No se observó diferencia significativa en el perfil de seguridad entre los niños sin infección activa de VSR y aquellos hospitalizados por VSR. La discontinuación permanente de palivizumab debido a las RAM fue rara (0.2%). Las muertes fueron equilibradas entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento con palivizumab y no estuvieron relacionadas con el medicamento.

Estudio CHD (Enfermedad Cardíaca Congénita, por sus siglas en inglés)

En el estudio de la enfermedad cardíaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o cuando fueron evaluados en los subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianóticos versus acianóticos). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente más baja en el grupo de palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardíacas clasificadas según planeadas, antes de lo planeadas o urgentes, fueron equilibradas entre los grupos. Las muertes asociadas a infección por VSR ocurrieron en dos pacientes en el grupo de palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas al medicamento.

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardíaca congénita (Estudios Impact-VSR y CHD) *		
SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común	Pirexia
	Común	Reacción en el sitio de inyección

* Para obtener una descripción completa del estudio, ver la sección ESTUDIOS CLÍNICOS.

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



Estudio de Dosis Prolongada

Ningún evento adverso reportado se consideró relacionado con palivizumab y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Estudios de la formulación líquida

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Inmunocomprometido y Síndrome de Down

Dos estudios clínicos no controlados se realizaron en Japón para investigar la profilaxis de la enfermedad severa por VRS con palivizumab en pacientes de 24 meses o menos con condiciones médicas inmunocomprometidas o síndrome de Down. En el primer estudio de Fase III, 28 pacientes japoneses recibieron palivizumab liofilizado durante 4 – 7 meses. En el segundo estudio no intervencional, 304 pacientes recibieron palivizumab líquido. La tasa global y el patrón de eventos adversos, y el estudio de la interrupción del fármaco debido a los EA notificados en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante los programas de desarrollo clínico de las indicaciones aprobadas. Ninguna de las 6 muertes en pacientes con profilaxis con palivizumab en el estudio no intervencional se consideró relacionada con palivizumab, y no se identificaron nuevas RAMs en estos estudios.

Inmunogenicidad

En el estudio IMPact-VSR, la incidencia de anticuerpo antipalivizumab luego de la cuarta inyección fue 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En pacientes pediátricos que recibieron palivizumab durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis pacientes tuvo reactividad transitoria a títulos bajos. Esta reactividad no se

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



asoció con eventos adversos o alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. No se evaluó la inmunogenicidad en el Estudio CHD.

También se evaluaron los anticuerpos a palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes bajo tratamiento con palivizumab (en estos estudios se incluyeron niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y de 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa) y fue observado en 0% a 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo durante el estudio. No se observó asociación entre la presencia del anticuerpo y eventos adversos. Por tanto, las respuestas al anticuerpo antimedamento (ADA, por sus siglas en inglés) parecen no ser de relevancia clínica.

En el Estudio de Dosis Prolongada, se observaron niveles bajos y transitorios de anticuerpo anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab que descendieron a niveles no detectables en la quinta y séptima dosis.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con palivizumab. 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 a Palivizumab.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmune

Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)

Trastornos del sistema nervioso

Convulsión

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Urticaria

El esquema de tratamiento con palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro, así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

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



Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMPact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

- Embarazo

Palivizumab no está indicado para uso adulto y no se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales.

Tampoco se sabe si palivizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si podría afectar la capacidad reproductiva.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsecuentes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada de VSR. En los climas templados, la temporada de VSR se inicia por lo general en los meses de otoño y dura hasta la primavera; sin embargo, se ha reportado casos durante el verano. En climas tropicales, la temporada de VSR coincide con la temporada de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben Palivizumab y se infecten con VSR continúen recibiendo dosis mensuales de Palivizumab durante toda la temporada de VSR.

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



Palivizumab se administra a una dosis de 15 mg/Kg una vez al mes por vía intramuscular, de preferencia en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando la técnica aséptica estándar. Dosis por mes = Peso paciente (Kg) X 15mg/Kg ÷ 100mg/mL de Palivizumab. Los volúmenes de inyección de más de 1 mL deben administrarse como una dosis dividida.

No se ha establecido la eficacia de Synagis a dosis menores a 15 mg/Kg, o dosis menos frecuentes al esquema mensual durante la temporada de VSR.

Palivizumab se administrará por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, debe usarse jeringas y agujas estériles desechables. No reutilizar las jeringas ni las agujas.

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. 2021014771 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, 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 CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211040170
- Información para Prescribir versión CCDS02820117 allegado mediante radicado No. 20211040170

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.15., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

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



Cada vial contiene 100 mg de Palivizumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Palivizumab está indicado para la prevención de la enfermedad grave del tracto respiratorio inferior causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en pacientes pediátricos en alto riesgo de contraer enfermedad por VSR.

Se ha establecido la seguridad y eficacia en niños con displasia broncopulmonar (DBP), niños prematuros (edad gestacional menor o igual a 35 semanas), y en niños con enfermedad cardíaca congénita (CHD por sus siglas en inglés) hemodinámicamente significativa.

Contraindicaciones:

Palivizumab está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Palivizumab o a cualquiera de sus excipientes. También está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a otros anticuerpos monoclonales humanizados.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas incluyendo casos muy raros de anafilaxia y shock anafiláctico, luego de la administración de Palivizumab. En algunos casos, muertes han sido reportados (ver REACCIONES ADVERSAS/Experiencia postcomercialización).

Los medicamentos para el tratamiento de reacciones de hipersensibilidad severa, incluyendo anafilaxia y shock anafiláctico deben estar disponibles para uso inmediato luego de la administración de Palivizumab. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, debe discontinuarse la terapia con Palivizumab. Al igual que con otros agentes administrados a esta población, si se producen reacciones de hipersensibilidad más leves, debe tenerse precaución al volver a administrar Palivizumab.

Al igual que con cualquier inyección intramuscular, Palivizumab debe administrarse con precaución a pacientes con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación.

El vial de un solo uso de Palivizumab no contiene preservantes.

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



Una infección aguda o enfermedad febril moderada a severa puede justificar retardar el uso de Palivizumab, a menos que, en opinión del médico, el retrasar la administración de Palivizumab conlleve a un riesgo mayor. Una enfermedad febril leve, tal como una infección respiratoria superior leve, normalmente no es razón para aplazar la administración de Palivizumab

Reacciones adversas:

Se muestran los eventos adversos al menos posiblemente relacionados a una causa asociada a palivizumab (RAM) por sistema/órgano y frecuencia (muy común: $\geq 1/10$; común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$; poco común $\geq 1/1000$ a $< 1/100$; raro: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) en estudios llevados a cabo en pacientes pediátricos prematuros y con displasia broncopulmonar, y en pacientes pediátricos con enfermedad cardíaca congénita (Tabla 1).

Las reacciones adversas al medicamento reportadas en los estudios pediátricos de profilaxis fueron similares en los grupos placebo y palivizumab. La mayoría de las RAM fueron transitorias y de severidad leve a moderada.

Estudio Impact-VSR

En el estudio de infantes prematuros y niños con displasia broncopulmonar, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o en los subgrupos de niños en categorías por género, edad, edad gestacional, país, raza/etnicidad o cuartil de la concentración sérica de palivizumab. No se observó diferencia significativa en el perfil de seguridad entre los niños sin infección activa de VSR y aquellos hospitalizados por VSR. La discontinuación permanente de palivizumab debido a las RAM fue rara (0.2%). Las muertes fueron equilibradas entre el grupo placebo y el grupo en tratamiento con palivizumab y no estuvieron relacionadas con el medicamento.

Estudio CHD (Enfermedad Cardíaca Congénita, por sus siglas en inglés)

En el estudio de la enfermedad cardíaca congénita, no se observaron diferencias médicamente importantes en las RAM por sistema corporal o cuando fueron evaluados en los subgrupos de niños por categoría cardíaca (cianóticos versus acianóticos). La incidencia de eventos adversos serios fue significativamente más baja en el grupo de palivizumab, comparado con el grupo placebo. No se reportaron eventos adversos serios relacionados a palivizumab. Las incidencias de cirugías cardíacas clasificadas según planeadas, antes de lo planeadas o urgentes, fueron equilibradas entre los grupos. Las muertes asociadas a infección por VSR ocurrieron

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



en dos pacientes en el grupo de palivizumab y en 4 pacientes en el grupo placebo y no estuvieron relacionadas al medicamento.

Tabla 1 Resumen de Reacciones Adversas al Medicamento en Estudios Clínicos de Profilaxis con Poblaciones Pediátricas Prematuras y con Displasia Broncopulmonar o Poblaciones pediátricas con Enfermedad cardiaca congénita (Estudios IMPact-VSR y CHD) *		
SISTEMA/ÓRGANO Según MedDRA	Frecuencia	RAM
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy común	Erupción
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy común Común	Pirexia Reacción en el sitio de inyección

* Para obtener una descripción completa del estudio, ver la
sección ESTUDIOS CLÍNICOS.

Estudio de Dosis Prolongada

Ningún evento adverso reportado se consideró relacionado con palivizumab y no se reportó ninguna muerte en este estudio.

Estudios de la formulación líquida

Dos estudios clínicos fueron conducidos para comparar directamente las formulaciones líquida y liofilizada de palivizumab. En el primer estudio, todos los 153 infantes prematuros recibieron ambas formulaciones en diferentes secuencias. En el segundo estudio, 211 y 202 infantes prematuros o niños con enfermedad pulmonar crónica, recibieron palivizumab líquido y liofilizado, respectivamente. En dos estudios adicionales, palivizumab líquido fue utilizado como un control activo (3918 sujetos pediátricos) para evaluar un anticuerpo monoclonal investigacional para la profilaxis de enfermedad VSR seria en infantes prematuros o niños con DPB o CHD hemodinámicamente significativa. La tasa general y el patrón de eventos adversos, la discontinuación del estudio del fármaco debido a RAMs y el número de muertes reportadas en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante el desarrollo clínico de programas para la formulación liofilizada. Las muertes fueron consideradas como no relacionadas a palivizumab y no se identificaron nuevos RAMs en estos estudios.

Inmunocomprometido y Síndrome de Down

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



Dos estudios clínicos no controlados se realizaron en Japón para investigar la profilaxis de la enfermedad severa por VRS con palivizumab en pacientes de 24 meses o menos con condiciones médicas inmunocomprometidas o síndrome de Down. En el primer estudio de Fase III, 28 pacientes japoneses recibieron palivizumab liofilizado durante 4 – 7 meses. En el segundo estudio no intervencional, 304 pacientes recibieron palivizumab líquido. La tasa global y el patrón de eventos adversos, y el estudio de la interrupción del fármaco debido a los EA notificados en estos estudios clínicos fueron consistentes con los observados durante los programas de desarrollo clínico de las indicaciones aprobadas. Ninguna de las 6 muertes en pacientes con profilaxis con palivizumab en el estudio no intervencional se consideró relacionada con palivizumab, y no se identificaron nuevas RAMs en estos estudios.

Inmunogenicidad

En el estudio Impact-VSR, la incidencia de anticuerpo antipalivizumab luego de la cuarta inyección fue 1.1% en el grupo placebo y 0.7% en el grupo palivizumab. En pacientes pediátricos que recibieron palivizumab durante una segunda temporada, uno de los cincuenta y seis pacientes tuvo reactividad transitoria a títulos bajos. Esta reactividad no se asoció con eventos adversos o alteración en las concentraciones séricas de palivizumab. No se evaluó la inmunogenicidad en el Estudio CHD.

También se evaluaron los anticuerpos a palivizumab en cuatro estudios adicionales en 4337 pacientes bajo tratamiento con palivizumab (en estos estudios se incluyeron niños nacidos a las 35 semanas de gestación o menos y de 6 meses de edad o menos, o < 24 meses de edad con displasia broncopulmonar o con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa) y fue observado en 0% a 1.5% de los pacientes en diferentes puntos de tiempo durante el estudio. No se observó asociación entre la presencia del anticuerpo y eventos adversos. Por tanto, las respuestas al anticuerpo antimedicamento (ADA, por sus siglas en inglés) parecen no ser de relevancia clínica.

En el Estudio de Dosis Prolongada, se observaron niveles bajos y transitorios de anticuerpo anti-palivizumab en un niño después de la segunda dosis de palivizumab que descendieron a niveles no detectables en la quinta y séptima dosis.

Experiencia Postcomercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con la terapia con palivizumab. 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 a Palivizumab.

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



**Trastornos de la sangre y del sistema linfático
Trombocitopenia**

**Trastornos del sistema inmune
Anafilaxia, shock anafiláctico (en algunos casos se han reportado muertes)**

**Trastornos del sistema nervioso
Convulsión**

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Urticaria**

El esquema de tratamiento con palivizumab y los eventos adversos se monitorizaron en un grupo de aproximadamente 20,000 lactantes estudiados a través de un registro de cumplimiento del paciente, el programa REACH. De este grupo, 1250 lactantes enrolados recibieron 6 inyecciones, 183 lactantes recibieron 7 inyecciones y 27 lactantes recibieron 8 ó 9 inyecciones, cada uno respectivamente. Los eventos adversos observados en los pacientes luego de la sexta dosis o más a partir de este registro, así como a través de la vigilancia de rutina postcomercialización, fueron similares en cuanto a naturaleza y frecuencia, a aquellos observados después de las 5 dosis iniciales.

Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción entre fármacos; sin embargo, no se han descrito interacciones hasta la fecha. En el estudio IMPact-VSR, la proporción de pacientes en los grupos tratados con placebo y palivizumab que recibieron las vacunas infantiles de rutina, vacuna contra la influenza, broncodilatadores o corticosteroides fue similar y no se observó un incremento de las reacciones adversas entre los pacientes que recibieron estos agentes en ninguno de los dos grupos. Debido a que el anticuerpo monoclonal es específico para VSR, no se espera que palivizumab interfiera con la respuesta inmune a vacunas, incluyendo vacunas virales vivas.

Interacción de las Pruebas de Laboratorio/fármaco

Palivizumab puede interferir con pruebas de diagnóstico inmunológico de VSR, así como con algunas pruebas basadas en la detección de antígenos. Adicionalmente, palivizumab inhibe la replicación de virus en cultivos celulares y, por ello, puede también interferir con pruebas de cultivos virales. Palivizumab no interfiere con pruebas de Reacción en cadena de la polimerasa por transcripción inversa. La interferencia en las pruebas podría llevar a falsos negativos en los resultados del

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



diagnóstico de VSR. Por tanto, los resultados de las pruebas de diagnóstico, cuando se obtengan, deben ser utilizados juntamente con hallazgos clínicos para orientar la decisión médica.

- Embarazo

Palivizumab no está indicado para uso adulto y no se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales.

Tampoco se sabe si palivizumab puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si podría afectar la capacidad reproductiva.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Palivizumab es 15 mg/Kg de peso corporal, administrada una vez al mes durante periodos anticipados de riesgo de VSR en la comunidad. La primera dosis debe administrarse antes del comienzo de la estación de VSR y las dosis subsecuentes deben administrarse mensualmente durante toda la temporada de VSR. En los climas templados, la temporada de VSR se inicia por lo general en los meses de otoño y dura hasta la primavera; sin embargo, se ha reportado casos durante el verano. En climas tropicales, la temporada de VSR coincide con la temporada de lluvias. Para evitar el riesgo de reinfección, se recomienda que los niños que reciben Palivizumab y se infecten con VSR continúen recibiendo dosis mensuales de Palivizumab durante toda la temporada de VSR.

Palivizumab se administra a una dosis de 15 mg/Kg una vez al mes por vía intramuscular, de preferencia en la cara anterolateral del muslo. El músculo glúteo no debe usarse rutinariamente como sitio de inyección debido al riesgo de daño al nervio ciático. La inyección debe administrarse utilizando la técnica aséptica estándar. Dosis por mes = Peso paciente (Kg) X 15mg/Kg ÷ 100mg/mL de Palivizumab. Los volúmenes de inyección de más de 1 mL deben administrarse como una dosis dividida.

No se ha establecido la eficacia de Synagis a dosis menores a 15 mg/Kg, o dosis menos frecuentes al esquema mensual durante la temporada de VSR.

Palivizumab se administrará por inyección intramuscular solamente.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas, debe usarse jeringas y agujas estériles desechables. No reutilizar las jeringas ni las agujas.

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



Condición de venta:

Uso institucional

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 4.1.3.0.N10 y 18.5.0.0.N30

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS02820117 y la información para prescribir versión CCDS02820117 allegados mediante radicado No. 20211040170.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto SYNAGIS®100 MG SOLUCION PARA INYECCIÓN se considera que:

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

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

**3.6.8. ALBUREX® 20/50 ML
ALBUREX® 20%**

Expediente: 19947668

Radicado: 20201250977 / 20211285655

Fecha: 16/12/2021

Interesado: CSL Behring Colombia S.A.S.

Composición:

Cada litro contiene proteína plasmática con al menos un 96% de albúmina humana 200,0 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

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



Indicaciones:

Restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio, cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.

La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente y estará basada en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Si existen sospechas de reacciones alérgicas o anafilácticas, se debe suspender de inmediato la perfusión. En caso de shock, el tratamiento a implementar debe ajustarse a las normas estándar vigentes para el shock. La albúmina debe usarse con precaución en los casos en que la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- la insuficiencia cardíaca descompensada,
- la hipertensión,
- las varices esofágicas
- el edema pulmonar,
- la diátesis hemorrágica,
- la anemia grave,
- la anuria renal o postrenal.

Las soluciones de 200g/l de albúmina humana contienen cantidades relativamente bajas de electrolitos en relación con las soluciones de 40/50 g/l de albúmina humana. Cuando se administre albúmina, debe controlarse el balance electrolítico del paciente y en caso necesario tomar las medidas adecuadas para restablecer o mantener el equilibrio del mismo.

Cuando sea necesario reponer volúmenes comparativamente grandes, se deberá controlar la coagulación y el hematocrito. Es necesario garantizar la sustitución adecuada de otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Si la dosis y la velocidad de perfusión no se han ajustado a la situación circulatoria del paciente puede producirse hipervolemia. Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, ingurgitación yugular) o aumento de la tensión arterial, incremento de la presión venosa y edema pulmonar, debe interrumpirse la perfusión de inmediato.

Agentes transmisibles

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



Las medidas estándar para prevenir infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para comprobar la ausencia de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos eficaces en el proceso de fabricación para eliminar o inactivar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

No hay informes de transmisiones de virus demostradas con albúmina fabricada de acuerdo con las especificaciones de Farmacopea Europea por los procesos establecidos.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Alburex 50 g/l a un paciente, se deje constancia del nombre y el número de lote para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Raramente pueden aparecer reacciones leves como, por ejemplo, sofoco, urticaria, fiebre y náuseas. Normalmente, estas reacciones remiten rápidamente al disminuir la velocidad de perfusión o al detener la perfusión. Muy raramente pueden aparecer reacciones alérgicas graves como el shock anafiláctico.

En estos casos, la perfusión debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla resumen siguiente presenta las reacciones adversas que se han observado con Albúmina Humana Behring 20% durante la fase de postcomercialización, según el sistema de clasificación de órganos MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Como el informar de reacciones adversas una vez comercializado el medicamento es un acto voluntario y se desconoce el tamaño de la población de pacientes, no se puede calcular la frecuencia de dichas reacciones. Por esta razón se utiliza el término “desconocida” como categorías de frecuencia, ya que no se puede calcular con los datos disponibles.

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



MedDRA Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia y shock)	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Desconocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sofoco, urticaria	Desconocida
Trastornos generales y en el sitio de administración	Fiebre	Desconocida

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Vía de administración: IV – Intravenosa

Dosificación y grupo etario

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades del paciente.

Posología

La dosis necesaria depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. La dosis necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina. Cuando se administra albúmina humana, la situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente.

Esto puede incluir:

- la tensión arterial y la frecuencia cardíaca
- la presión venosa central
- la presión de enclavamiento arterial pulmonar
- la diuresis
- los electrolitos
- el hematocrito o la hemoglobina. Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) se ajustará a los requisitos individuales del paciente.

Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por vía intravenosa o también se puede diluir en una solución isotónica (por ejemplo, solución de glucosa al 5% o de cloruro sódico al 0,9%). La velocidad de perfusión debe ajustarse a las circunstancias concretas de cada caso y a la indicación.

En la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de recambio.

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



Condición de venta
Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021014439 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201250977
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201250977

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.6.12., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada litro contiene proteína plasmática con al menos un 96% de albúmina humana 200,0 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio, cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado. La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente y estará basada en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Si existen sospechas de reacciones alérgicas o anafilácticas, se debe suspender de inmediato la perfusión. En caso de shock, el tratamiento a implementar debe

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



ajustarse a las normas estándar vigentes para el shock. La albúmina debe usarse con precaución en los casos en que la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- la insuficiencia cardíaca descompensada,
- la hipertensión,
- las varices esofágicas
- el edema pulmonar,
- la diátesis hemorrágica,
- la anemia grave,
- la anuria renal o postrenal.

Las soluciones de 200g/l de albúmina humana contienen cantidades relativamente bajas de electrolitos en relación con las soluciones de 40/50 g/l de albúmina humana. Cuando se administre albúmina, debe controlarse el balance electrolítico del paciente y en caso necesario tomar las medidas adecuadas para restablecer o mantener el equilibrio del mismo.

Cuando sea necesario reponer volúmenes comparativamente grandes, se deberá controlar la coagulación y el hematocrito. Es necesario garantizar la sustitución adecuada de otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Si la dosis y la velocidad de perfusión no se han ajustado a la situación circulatoria del paciente puede producirse hipervolemia. Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, ingurgitación yugular) o aumento de la tensión arterial, incremento de la presión venosa y edema pulmonar, debe interrumpirse la perfusión de inmediato.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para comprobar la ausencia de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos eficaces en el proceso de fabricación para eliminar o inactivar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

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



No hay informes de transmisiones de virus demostradas con albúmina fabricada de acuerdo con las especificaciones de Farmacopea Europea por los procesos establecidos.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Alburex 50 g/l a un paciente, se deje constancia del nombre y el número de lote para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Raramente pueden aparecer reacciones leves como, por ejemplo, sofoco, urticaria, fiebre y náuseas. Normalmente, estas reacciones remiten rápidamente al disminuir la velocidad de perfusión o al detener la perfusión. Muy raramente pueden aparecer reacciones alérgicas graves como el shock anafiláctico.

En estos casos, la perfusión debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla resumen siguiente presenta las reacciones adversas que se han observado con Albúmina Humana Behring 20% durante la fase de post-comercialización, según el sistema de clasificación de órganos MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Como el informar de reacciones adversas una vez comercializado el medicamento es un acto voluntario y se desconoce el tamaño de la población de pacientes, no se puede calcular la frecuencia de dichas reacciones. Por esta razón se utiliza el término “desconocida” como categorías de frecuencia, ya que no se puede calcular con los datos disponibles.

MedDRA Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema immune	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia y shock)	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Desconocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sofoco, urticaria	Desconocida
Trastornos generales y en el sitio de administración	Fiebre	Desconocida

Interacciones:

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos.

Vía de administración: IV – Intravenosa

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



Dosificación y grupo etario

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades del paciente.

Posología

La dosis necesaria depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. La dosis necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina. Cuando se administra albúmina humana, la situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente.

Esto puede incluir:

- la tensión arterial y la frecuencia cardíaca
- la presión venosa central
- la presión de enclavamiento arterial pulmonar
- la diuresis
- los electrolitos
- el hematocrito o la hemoglobina. Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) se ajustará a los requisitos individuales del paciente.

Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por vía intravenosa o también se puede diluir en una solución isotónica (por ejemplo, solución de glucosa al 5% o de cloruro sódico al 0,9%).

La velocidad de perfusión debe ajustarse a las circunstancias concretas de cada caso y a la indicación.

En la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de recambio.

Condición de venta

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201250977.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto ALBUREX® se considera que:

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



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

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

3.6.9 LEMTRADA®

Expediente : 20067976
Radicado : 20201174819 / 20211218999
Fecha : 19/10/2021
Interesado : Genzyme Corporation

Composición:
Cada mL contiene 10 mg de Alemtuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lemtrada® (alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico.

Contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al principio activo o a cualquiera de los excipientes;
- en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los

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



riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, raramente, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular) y hepatitis autoinmune (HAI).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

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



Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo

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



durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre EM. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias. Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

Se ha reportado hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica transitoria con inicio a las 48 horas de la infusión de Lemtrada.

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



Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-la]) en ensayos clínicos controlados sobre EM, con duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada.

Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

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



Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por Listeria en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por Listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por Listeria general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocytogenes.

Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento. Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de EM de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

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



Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

Disección Arterial Cervicocefálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

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



Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en ensayos clínicos controlados sobre EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)

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



- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al fármaco

Un total de 1.486 pacientes tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis de estudios clínicos con una mediana de seguimiento de 6.1 años (máximo 12 años) que dio como resultado 8635 años-paciente de seguimiento de seguridad. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-la 44 mcg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana.

El estudio 3 (CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con EMRR a lo largo de 3 años. El Estudio 4 (CAMMS03409) fue un estudio de extensión no controlado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo (4 años adicionales) de Lemtrada en pacientes de los Estudios 1, 2 o 3. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lemtrada (12 mg/día) a lo largo del seguimiento completo según el Diccionario médico para actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) y término Preferido (Preferred Term, PT).

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1, 2, 3 y 4 observadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por sistema y órgano	Muy comunes (≥1/10)	Comunes (≥1/100 a <1/10)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Linfopenia, leukopenia	Trombocitopenia
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos endocrinos	Hipertiroidismo	Hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómito y diarrea
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, fatiga, escalofríos	Malestar en el pecho, dolor
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores.	Herpes bucal, herpes zoster
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza.	Mareo.
Trastornos psiquiátricos		insomnio
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, urticaria, prurito, sarpullido generalizado	Eritema
Trastornos vasculares	Rubefacción	

El tipo de eventos adversos incluyendo seriedad y severidad observados en los grupos de tratamiento con Lemtrada a través de todos los pacientes disponibles que recibieron tratamiento adicional fueron similares a los de los estudios controlados activos.

En los pacientes que continuaron de los estudios clínicos controlados y que no recibieron Lemtrada adicional después de los dos primeros ciclos de tratamiento, la tasa (eventos por persona-año) de la mayoría de las reacciones adversas fue comparable o reducida en los años 3-6 en comparación con los años 1 y 2. La tasa de reacciones adversas tiroideas fue mayor en el tercer año y disminuyó después.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos sobre EM 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el >90% de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que

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



desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses de la exposición inicial. A lo largo de 2 ciclos de tratamiento aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia, un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión. Los anticuerpos anti-alemtuzumab de alto título observados en algunos pacientes se asociaron con agotamiento incompleto de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un impacto claro de anticuerpos anti-alemtuzumab sobre la eficacia clínica o el perfil de seguridad de Lemtrada.

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Interacciones:

Interacción farmacológica

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Lemtrada usando la dosis recomendada en pacientes con EM. En un estudio clínico controlado de EM, se requirió que los pacientes tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatiramer interrumpieran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Lemtrada se administra de manera parenteral y, por lo tanto, las interacciones con alimentos y bebidas se consideran poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección Posología y método de administración y la Sección Condiciones especiales de manipulación.

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



No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de PVC, o los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o filtros con baja unión de proteínas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos

- Primer ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- Segundo ciclo de tratamiento: 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- Tercer o 4 ciclo: 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del vial de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada vial está previsto solo para un único uso.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

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



Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

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. 2021012092 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, 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 V3 allegado mediante radicado No. 20201174819
- Información para prescribir V.12 LRC 07-marzo-2019 Aprobación de Invima: 16dec2019allegado mediante radicado No. 20201174819

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.6.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Alemtuzumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Lemtrada® (alemtuzumab) está indicado para el tratamiento alternativo de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante remitente (RR) con enfermedad activa definida por características clínicas o por imágenes de diagnóstico.

Contraindicaciones:

Lemtrada está contraindicado:

- en pacientes con hipersensibilidad conocida de tipo 1 o reacciones anafilácticas al

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



principio activo o a cualquiera de los excipientes;
• en pacientes infectados con el virus de inmunodeficiencia humano (VIH).

Precauciones y advertencias:

Antes del tratamiento, el paciente deberá recibir información educativa e informarse de los riesgos y los beneficios, así como de la necesidad de comprometerse a seguir desde el inicio del tratamiento hasta los 48 meses después de la última administración del segundo ciclo de Lemtrada. Si un ciclo adicional es administrado, continuar el seguimiento de seguridad hasta 48 meses después de la última infusión. Se deberá recordar al paciente el permanecer vigilante para los síntomas que puede experimentar y buscar ayuda médica inmediata si lo requiere.

Autoinmunidad

El tratamiento con Lemtrada puede provocar la formación de autoanticuerpos y aumentar el riesgo de afecciones autoinmunes, entre ellas púrpura trombocitopénica inmunitaria (PTI), trastornos de la tiroides o, raramente, nefropatías (p. ej., la enfermedad de la membrana basal antiglomerular) y hepatitis autoinmune (HAI).

Púrpura trombocitopénica inmunitaria

Se han observado eventos graves de PTI en 12 (1%) de pacientes tratados con Lemtrada, en ensayos clínicos controlados sobre esclerosis múltiple (correspondiente a una tasa anualizada de 0.0047 eventos/paciente/año).

En un ensayo clínico controlado en pacientes con esclerosis múltiple (EM), un paciente desarrolló PTI que no fue reconocido antes de la implementación de los requisitos mensuales de monitorización de la sangre y murió de hemorragia intracerebral. Se han observado 12 episodios graves adicionales de PTI a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento (tasa acumulada anual de 0,0028 eventos/ paciente/ año).

El inicio de la PTI se produjo, en general, entre 14 y 36 meses después de la primera exposición a Lemtrada.

Se deben obtener recuentos sanguíneos completos (complete blood counts, CBC) con diferencial, antes del inicio del tratamiento, y a intervalos mensuales a partir de entonces, hasta 48 meses después de la última infusión. Si se sospecha PTI, se debe obtener un CBC en forma inmediata. Si se confirma el inicio de PTI, debe iniciarse la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista. Los datos de ensayos clínicos sobre EM han mostrado que el cumplimiento de los requisitos de monitoreo de sangre y la educación relacionada con los signos y

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



síntomas de PTI, han llevado a la detección y al tratamiento precoz de PTI, y la mayoría de los casos responden a la terapia médica de primera línea.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con reiniciar el tratamiento con Lemtrada después de la aparición de PTI.

Nefropatías

Se han observado nefropatías, incluida la enfermedad de la membrana basal antiglomerular (anti GBM) en 6 (0.04%) de los pacientes en ensayos clínicos sobre EM a lo largo de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento y, por lo general, ocurrieron dentro de los 39 meses después de la última administración de Lemtrada. En los ensayos clínicos, se han observado 2 casos de enfermedad anti GBM. Ambos casos fueron graves y se identificaron en forma precoz mediante el monitoreo clínico y de laboratorio, y tuvieron un resultado positivo después del tratamiento.

Las manifestaciones clínicas de nefropatía pueden incluir elevación de creatinina sérica, hematuria y/o proteinuria. Aunque no se observó en ensayos clínicos, la hemorragia alveolar que se manifiesta como hemoptisis puede presentarse como un componente de la enfermedad anti GBM.

Los niveles de creatinina sérica y el uroanálisis deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y, a partir de entonces, en intervalos mensuales hasta 48 meses después de la última infusión. La observación de los cambios clínicamente significativos desde el inicio en la creatinina sérica, la hematuria inexplicable y/o la proteinuria, debe indicar la necesidad de una mayor evaluación de las nefropatías, incluida la derivación a un especialista. La detección y el tratamiento precoz de las nefropatías pueden disminuir el riesgo de resultados deficientes.

Se desconoce el riesgo potencial asociado con el reinicio del tratamiento con Lemtrada después de la aparición de las nefropatías.

Trastornos tiroideos

Se han observado desórdenes endocrinos tiroideos que incluyen desórdenes autoinmunes de la tiroides en 36,8 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada en ensayos clínicos de EM a lo largo de una mediana de 6.1 años (máximo 12 años) de seguimiento después de la primera exposición a Lemtrada.

Los trastornos autoinmunes de la tiroides observados incluyeron hipertiroidismo o hipotiroidismo. La mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. Ocurrieron

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



eventos endocrinos graves en 4.4% de los pacientes, mientras que se observó enfermedad de Basedow (también conocida como enfermedad de Graves), hipertiroidismo, hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune, y bocio en más de 1 paciente. La mayoría de los eventos tiroideos se trataron con terapia médica convencional. Sin embargo, algunos pacientes requirieron intervención quirúrgica.

En los ensayos clínicos, se permitió que los pacientes que habían desarrollado acontecimientos tiroideos volvieran a recibir tratamiento con Lemtrada. Aproximadamente el 5% de los pacientes de la población estudiada desarrollaron un evento adverso tiroideo durante el año de seguimiento al inicio del tratamiento de alemtuzumab y volvieron a recibir el tratamiento. La mayoría de estos pacientes que volvieron a recibir el tratamiento no experimentaron un empeoramiento de la intensidad de los trastornos tiroideos.

Deben obtenerse pruebas de función tiroidea (TFT), tales como niveles de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses en adelante, hasta 48 meses después de la última infusión. La enfermedad de la tiroides conlleva riesgos especiales en las mujeres que están embarazadas.

Citopenias

Con poca frecuencia se han informado sospechas de citopenias autoinmunes, tales como neutropenia, anemia hemolítica y pancitopenia en pacientes que participan en ensayos clínicos sobre EM. Los resultados del CBC deben usarse para monitorear las citopenias.

Si se confirma una citopenia, debe iniciarse de inmediato la intervención médica que corresponda, incluida la derivación a un especialista.

Hepatitis Autoinmune (HAI)

Se ha reportado hepatitis autoinmune con daño hepático clínicamente significativo, incluyendo falla hepática aguda que ha requerido trasplante, en pacientes tratados con LEMTRADA durante la etapa post-comercialización. Si un paciente desarrolla signos clínicos que incluyen elevaciones inexplicables de la enzima hepática o síntomas que sugieren disfunción hepática (por ejemplo: náusea inexplicable, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, ictericia y/o orina oscura), mida prontamente las transaminasas séricas y la bilirrubina total e interrumpa o descontinúe el tratamiento con LEMTRADA según sea apropiado.

Reacciones asociadas a la infusión

En los ensayos clínicos, se definieron las reacciones asociadas a la infusión (RAI) como cualquier evento adverso que ocurre durante o dentro de las 24 horas de

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



realizada la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes tratados con Lemtrada en ensayos clínicos sobre EM experimentaron RAI de leves a moderadas durante y/o hasta 24 horas después de la administración de 12 mg de Lemtrada. La incidencia de RAI fue mayor en el ciclo 1 que en los ciclos posteriores. A través de todo el seguimiento disponible, incluidos los pacientes que recibieron ciclos de tratamiento adicionales, los RAI más comunes incluyeron dolor de cabeza, sarpullido, pirexia, náuseas, urticaria, prurito, insomnio, escalofríos, rubefacción, fatiga, disnea, disgeusia, malestar en el pecho, sarpullido generalizado, taquicardia, bradicardia, dispepsia, mareos, y dolor. En el 3 % de los pacientes presentaron reacciones graves, incluidos casos de pirexia, urticaria, taquicardia fibrilación auricular, náuseas, malestar en el pecho e hipotensión. Además, se ha informado anafilaxia raramente. Se han notificado casos de hemorragia alveolar pulmonar e isquemia miocárdica transitoria con inicio a las 48 horas de la infusión de Lemtrada.

Se recomienda que los pacientes sean medicados previamente con corticosteroides, inmediatamente antes del inicio de la infusión de Lemtrada durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento para mitigar los efectos de las reacciones a la infusión. En ensayos clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los primeros 3 días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada. También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada. La mayoría de los pacientes en estudios clínicos controlados recibieron antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de al menos 1 infusión de Lemtrada. Los pacientes pueden presentar RAI a pesar del tratamiento previo. Se recomienda observar si aparecen reacciones asociadas a la infusión durante 2 horas después de cada infusión de Lemtrada. Los médicos deben alertar a los pacientes sobre la posibilidad de aparición de una reacción asociada a la infusión dentro de las 48 horas posteriores a la infusión. Los médicos deben conocer el historial cardíaco del paciente ya que las reacciones asociadas a la infusión pueden incluir síntomas cardíacos como taquicardia. Monitoree los signos vitales antes de la infusión y periódicamente durante la infusión. Si se presenta una RAI, se debe proporcionar el tratamiento sintomático correspondiente, según sea necesario. Si la infusión no es bien tolerada, se puede extender la duración de la infusión. Si se producen reacciones graves a la infusión, se debe considerar la interrupción inmediata de la infusión IV. Se debe disponer de recursos para el manejo de las reacciones graves o de anafilaxia.

Infecciones

Se produjeron infecciones en el 71 % de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada, en comparación con el 53 % de los pacientes tratados con Rebif® (interferón beta-1^a [IFNB-la]) en ensayos clínicos controlados sobre EM, con

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



duraciones de hasta 2 años y fueron de gravedad predominantemente leve a moderada.

Las infecciones que se produjeron más a menudo en pacientes tratados con Lemtrada que en pacientes tratados con IFNB-1^a incluyeron: nasofaringitis, infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores, sinusitis, herpes bucal, influenza y bronquitis. En ensayos clínicos controlados sobre EM, se observaron infecciones graves en el 2,7 % de los pacientes tratados con Lemtrada, en comparación con el 1,0 % de los pacientes tratados con IFNB-1^a. Las infecciones graves en el grupo con Lemtrada incluyeron: apendicitis, gastroenteritis, neumonía, herpes zóster e infección de los dientes. Las infecciones generalmente fueron de duración normal y se resolvieron después del tratamiento médico convencional.

La tasa anual acumulada de infecciones fue de 0,99 a través de una mediana de 6,1 años (máximo 12 años) de seguimiento de la primera exposición a Lemtrada, en comparación con 1,27 en ensayos clínicos controlados.

Infecciones graves del virus de la varicela zóster, incluida la reactivación de la varicela primaria y la varicela zóster, se han producido más a menudo en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (0,4 %) en ensayos clínicos, en comparación con IFNB-1^a (0%).

También se ha informado infección del virus del papiloma humano (human papiloma virus, HPV) cervical, incluida la displasia cervical, en pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada (2 %). Se recomienda que las pacientes se realicen el examen de detección de HPV en forma anual.

Se ha informado tuberculosis en los pacientes tratados con Lemtrada e IFNB-1^a en ensayos clínicos controlados. Se ha informado tuberculosis activa y latente en el 0,3 % de los pacientes tratados con Lemtrada, con más frecuencia en regiones endémicas. Antes del inicio de Lemtrada, se debe realizar el examen de detección de tuberculosis de acuerdo con las pautas locales.

Se observaron infecciones fúngicas superficiales, especialmente candidiasis oral y vaginal, más comúnmente en pacientes tratados con Lemtrada (12 %) que en pacientes tratados con IFNB1^a (3%) en ensayos clínicos controlados de EM.

Se ha informado de meningitis por Listeria en los pacientes tratados con Lemtrada. La duración del riesgo incrementado para meningitis por Listeria no es clara, aunque los casos de meningitis por Listeria general mente ocurrieron entre el mes 1 de tratamiento con alemtuzumab. A menos que se trate, la infección por listeria puede conducir a una morbilidad o mortalidad significativa. Los pacientes deben evitar o cocinar adecuadamente los alimentos que sean fuentes potenciales de Listeria monocytogenes.

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



Los médicos deben considerar retrasar el inicio de la administración de Lemtrada en pacientes con infección activa hasta que la infección esté completamente controlada.

Debe iniciarse profilaxis con un agente oral antiherpes a partir del primer día del tratamiento de Lemtrada y continuar por un mínimo de 1 mes, después de cada ciclo de tratamiento.

Lemtrada no se ha administrado para el tratamiento de EM de forma concomitante con terapias antineoplásicas o inmunosupresoras. El uso concomitante de Lemtrada con cualquiera de estas terapias puede aumentar el riesgo de inmunosupresión.

No hay datos disponibles acerca de la asociación de Lemtrada con la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de hepatitis C (VHC), ya que los pacientes con signos de infecciones activas o crónicas fueron excluidos de los ensayos clínicos. Debe considerarse la realización de exámenes de detección en pacientes con alto riesgo de infección de VHB y/o VHC antes del inicio de Lemtrada, y se debe ejercer precaución al recetar Lemtrada a pacientes identificados como portadores de VHB y/o VHC, ya que estos pacientes pueden tener riesgo de daño hepático irreversible relacionado con la reactivación potencial del virus como consecuencia de sus estados preexistentes.

Se han notificado infecciones por citomegalovirus en pacientes tratados con Lemtrada y corticosteroides de manera concomitante. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los 2 meses de la administración de alemtuzumab. En pacientes sintomáticos, se debe realizar una evaluación clínica de la infección por CMV durante y por lo menos dos meses después de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Neumonitis

Se ha notificado neumonitis en pacientes tratados con Lemtrada. La mayoría de los casos ocurrieron en el primer mes después del tratamiento con Lemtrada. Se debe aconsejar a los pacientes que reporten síntomas de neumonitis, que pueden incluir dificultad para respirar, tos, sibilancias, dolor torácico u opresión y hemoptisis.

Accidente cerebrovascular y disección arterial cervicocefálica

Accidente cerebrovascular:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado accidentes cerebrovasculares graves y potencialmente mortales (incluyendo accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos), en algunos casos incluso dentro de los 3 días de la administración de Lemtrada.

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



Disección Arterial Cervicocefálica:

En la experiencia post-comercialización, se han notificado casos de disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, vertebral, carótida) dentro de los 3 días posteriores a la administración de Lemtrada.

Informe a los pacientes sobre los síntomas de apoplejía y disección arterial cervicocefálica (por ejemplo, carótida, vertebral). Indique a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan síntomas de apoplejía o disección arterial cervicocefálica.

Colecistitis aguda acalculosa

Lemtrada puede aumentar el riesgo de colecistitis aguda grave. En estudios clínicos controlados, el 0,2% de los pacientes con EM tratados con Lemtrada desarrollaron colecistitis aguda en comparación con el 0% de los pacientes tratados con interferón beta-1a. Durante el uso posterior a la comercialización, se han notificado casos adicionales de colecistitis acalculosa aguda en pacientes tratados con Lemtrada. El tiempo hasta el inicio de los síntomas varió de menos de 24 horas a 2 meses después de la infusión de Lemtrada. La mayoría de los pacientes fueron tratados de manera conservadora con antibióticos y se recuperaron sin intervención quirúrgica, mientras que otros se sometieron a colecistectomía.

Los síntomas de la colecistitis aguda acalculosa incluyen dolor abdominal, sensibilidad abdominal, fiebre, náuseas y vómitos. La colecistitis aguda acalculosa es una afección que puede asociarse con altas tasas de morbilidad y mortalidad si no se diagnostica y trata de manera temprana. Si se sospecha una colecistitis aguda acalculosa, evalúe y trate de inmediato.

Anticoncepción

Se observó transferencia a la placenta y actividad farmacológica de Lemtrada en ratones durante la gestación y después del parto. Las mujeres fértiles deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento, y durante 4 meses después del ciclo de tratamiento con Lemtrada.

Vacunas

Se recomienda que los pacientes hayan completado los requisitos de vacunación locales, al menos 6 semanas antes del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado la capacidad de generar una respuesta inmune a cualquier vacuna después del tratamiento con Lemtrada. No se ha estudiado formalmente la seguridad de la inmunización con virus vivos después de un ciclo de tratamiento con Lemtrada en

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



ensayos clínicos controlados sobre EM y no se deben administrar estas vacunas a pacientes con EM que han recibido un ciclo de Lemtrada recientemente.

Vacunación/prueba del anticuerpo del virus de la varicela zóster

Al igual que con cualquier fármaco inmunomodulador, antes de iniciar un ciclo de tratamiento con Lemtrada, se deben realizar análisis a los pacientes sin historial de varicela o sin vacunación contra el virus de la varicela zóster (VVZ) para detectar anticuerpos contra el VVZ. Debe considerarse la vacunación contra el VVZ en pacientes que obtuvieron resultados negativos en el análisis de anticuerpos antes del inicio del tratamiento con Lemtrada. Para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación de VVZ, posponga el tratamiento con Lemtrada por 6 semanas después de la vacunación.

Pruebas de laboratorio útiles para el control de los pacientes

Deben realizarse pruebas de laboratorio a intervalos periódicos durante 48 meses después del último ciclo de tratamiento con Lemtrada para controlar la aparición de signos precoces de enfermedad autoinmune:

- CBC con diferencial (previa al inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Niveles de creatinina sérica (antes del inicio de tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Uroanálisis (antes del inicio del tratamiento y a intervalos mensuales a partir de entonces)
- Prueba de función de la tiroides, como el nivel de TSH (antes del inicio del tratamiento y cada 3 meses a partir de entonces)

Efectos en la capacidad para conducir y manejar maquinaria pesada

No se han realizado estudios sobre los efectos de alemtuzumab en la capacidad para conducir y manejar máquinas.

Reacciones adversas:

Reacciones adversas al fármaco

Un total de 1.486 pacientes tratados con Lemtrada (12 mg o 24 mg) constituyeron la población de seguridad que participó en un análisis de estudios clínicos con una mediana de seguimiento de 6.1 años (máximo 12 años) que dio como resultado 8635 años-paciente de seguimiento de seguridad. El Estudio 1 y el Estudio 2 fueron ensayos de 2 años de duración con control activo de pacientes con RRMS tratados

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



con Lemtrada quienes recibieron 12 mg/día durante 5 días consecutivos cuando ingresaron al estudio y durante 3 días consecutivos en el mes 12 del estudio, o IFNB-la 44 mcg por vía subcutánea (SC) 3 veces por semana.

El estudio 3 (CAMMS223) evaluó la seguridad y la eficacia de Lemtrada en pacientes con EMRR a lo largo de 3 años. El Estudio 4 (CAMMS03409) fue un estudio de extensión no controlado para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo (4 años adicionales) de Lemtrada en pacientes de los Estudios 1, 2 o 3. La Tabla 1 enumera las reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con Lemtrada (12 mg/día) a lo largo del seguimiento completo según el Diccionario médico para actividades regulatorias (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), Clasificación por sistema y órgano (System Organ Class, SOC) y término Preferido (Preferred Term, PT).

Tabla 1: Reacciones adversas en los Estudios 1, 2, 3 y 4 observadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con 12 mg de Lemtrada

Clasificación por sistema y órgano	Muy comunes ($\geq 1/10$)	Comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Linfopenia, leukopenia	Trombocitopenia
Trastornos cardíacos	Taquicardia	
Trastornos endocrinos	Hipertiroidismo	Hipotiroidismo, tiroiditis autoinmune.
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómito y diarrea
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Pirexia, fatiga, escalofríos	Malestar en el pecho, dolor
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías urinarias, infección de las vías respiratorias superiores.	Herpes bucal, herpes zoster
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza.	Mareo.
Trastornos psiquiátricos		insomnio
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria, hematuria
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sarpullido, urticaria, prurito, sarpullido generalizado	Eritema
Trastornos vasculares	Rubefacción	

El tipo de eventos adversos incluyendo seriedad y severidad observados en los grupos de tratamiento con Lemtrada a través de todos los pacientes disponibles que recibieron tratamiento adicional fueron similares a los de los estudios controlados activos.

En los pacientes que continuaron de los estudios clínicos controlados y que no recibieron Lemtrada adicional después de los dos primeros ciclos de tratamiento, la

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



tasa (eventos por persona-año) de la mayoría de las reacciones adversas fue comparable o reducida en los años 3-6 en comparación con los años 1 y 2. La tasa de reacciones adversas tiroideas fue mayor en el tercer año y disminuyó después.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados de pruebas se consideraron positivos en la detección de anticuerpos contra alemtuzumab, utilizando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y confirmado mediante un ensayo de unión competitiva. Las muestras positivas se evaluaron con mayor profundidad en busca de signos de inhibición in vitro a través de un ensayo de citometría de flujo. Se recogieron muestras séricas de los pacientes que participaron en ensayos clínicos sobre EM 1, 3 y 12 meses después de cada ciclo de tratamiento para determinar la existencia de anticuerpos anti alemtuzumab. Aproximadamente el 85 % de los pacientes que recibieron Lemtrada obtuvo un resultado positivo en los análisis de detección de anticuerpos anti alemtuzumab durante el estudio, y el >90% de estos pacientes obtuvo un resultado positivo en el análisis de detección de anticuerpos que inhibían la unión de Lemtrada in vitro. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti alemtuzumab lo hicieron después de 15 meses de la exposición inicial. A lo largo de 2 ciclos de tratamiento aparentemente, no hubo relación entre la presencia de anticuerpos anti alemtuzumab o inhibitorios anti alemtuzumab y una reducción en la eficacia, un cambio en la farmacodinámica o la aparición de reacciones adversas, incluidas las reacciones asociadas a la infusión. Los anticuerpos anti-alemtuzumab de alto título observados en algunos pacientes se asociaron con agotamiento incompleto de linfocitos después de un tercer o cuarto ciclo de tratamiento, pero no hubo un impacto claro de anticuerpos anti-alemtuzumab sobre la eficacia clínica o el perfil de seguridad de Lemtrada.

La incidencia de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en los anticuerpos (incluido el anticuerpo inhibitorio) positivos en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, entre ellos, la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra Lemtrada y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Interacciones:

Interacción farmacológica

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



No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Lemtrada usando la dosis recomendada en pacientes con EM. En un estudio clínico controlado de EM, se requirió que los pacientes tratados recientemente con interferón beta y acetato de glatiramer interrumpieran el tratamiento 28 días antes de iniciar el tratamiento con Lemtrada.

Interacción entre el fármaco y los alimentos

Lemtrada se administra de manera parenteral y, por lo tanto, las interacciones con alimentos y bebidas se consideran poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, alemtuzumab no debe mezclarse con otros productos farmacológicos. No agregue ni infunda en forma simultánea otros productos farmacológicos a través de la misma vía intravenosa.

Este producto farmacéutico no debe diluirse con disolventes distintos de los mencionados en la Sección Posología y método de administración y la Sección Condiciones especiales de manipulación.

No hay incompatibilidades conocidas entre alemtuzumab y las bolsas de infusión de PVC, o los kits de administración de PVC o PVC revestido de polietileno o filtros con baja unión de proteínas.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada de Lemtrada es 12 mg/día administrado a través de infusión IV para 2 o más ciclos de tratamiento.

Tratamiento inicial de dos ciclos

- **Primer ciclo de tratamiento:** 12 mg/día durante 5 días consecutivos (60 mg de dosis total)
- **Segundo ciclo de tratamiento:** 12 mg/día durante 3 días consecutivos (36 mg de dosis total) administrados por 12 meses después del primer ciclo de tratamiento.

Otros ciclos de tratamiento necesarios:

- **Tercer o 4 ciclo:** 12mg/día por tres días consecutivos (dosis total de 36mg) administrados al menos 12 meses después del ciclo de tratamiento previo en

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



pacientes con actividad de la enfermedad esclerosis múltiple diagnosticada por características clínicas o de imagen.

Lemtrada debe ser administrado mediante infusión IV, durante un período de aproximadamente 4 horas. Para la administración IV, retire 1,2 ml del vial de Lemtrada e inyéctelo en 100 ml de cloruro de sodio estéril USP/Ph. Eur. al 0,9 % o glucosa/dextrosa al 5 % en agua USP/Ph. Eur.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.

Lemtrada no contiene conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se debe tener precaución de asegurar la esterilidad de la solución preparada. Cada vial está previsto solo para un único uso.

Medicamentos concomitantes recomendados

Los pacientes deberán ser medicados previamente con corticosteroides inmediatamente antes de la administración de Lemtrada, durante los 3 primeros días de cualquier ciclo de tratamiento. En estudios clínicos, los pacientes fueron tratados previamente con 1.000 mg de metilprednisolona, durante los 3 primeros días de cada ciclo de tratamiento con Lemtrada.

También podría considerarse el tratamiento previo con antihistamínicos y/o antipiréticos, antes de la administración de Lemtrada.

Debe administrarse tratamiento preventivo oral para la infección por herpes a todos los pacientes que inician el primer día de cada ciclo de tratamiento, y debe continuarse durante un mínimo de 1 mes, después del tratamiento con Lemtrada. En estudios clínicos, se administró a los pacientes 200 mg de aciclovir dos veces por día o su equivalente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10 y 19.18.0.0.N100

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto V3 y la información para prescribir V.12 LRC 07-marzo-2019 Aprobación de Invima: 16dec2019 allegados mediante radicado No. 20201174819.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 7.2 del producto LEMTRADA® se considera que:

- Los datos y documentación entregada por el titular dan respuesta a lo solicitado en el concepto previo emitido por el grupo de farmacovigilancia del Invima. De ser aprobada su comercialización, se solicita informar al grupo de

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



farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.10. PLEGRIDY® 94 UG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20107726
Radicado : 20211222812
Fecha : 22/10/2021
Interesado : Biogen Idec Limited

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 94 mcg de Peginterferón Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

PLEGRIDY® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón o a alguno de los excipientes listados en la sección de Lista de excipientes.
- Pacientes con depresión severa y/o ideación suicida.

Precauciones y advertencias:

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

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



- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática.

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida al médico prescriptor. Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar PlegriDY® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la autoadministración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con peginterferon beta-1a

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



por vía subcutánea en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta- 1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación

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



de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta1ay luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos. Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario. Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1^a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1^a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes

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



persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad. El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio"

Fertilidad Embarazo y Lactancia

Embarazo

Una gran cantidad de datos (más de 1000 desenlaces de embarazos) obtenidos de registros y la experiencia postcomercialización indican que no existen aumento del riesgo de anomalías congénitas mayores después de la exposición antes de la concepción al interferón beta o durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es incierta, debido a que los datos fueron recolectados cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió cuando se detectó y/o confirmó el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y tercer trimestre es muy limitada. Con base en los datos en animales, existe la posibilidad de aumento del riesgo de aborto espontáneo. El riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta no puede evaluarse adecuadamente con base en los datos actualmente disponibles, pero hasta ahora los datos no sugieren un aumento del riesgo. Si se considera clínicamente necesario se puede considerar el uso de peginterferon beta-1^a durante el embarazo.

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



Lactancia

No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. La información limitada disponible sobre la transferencia del interferón beta-1^a en la leche materna junto con las características químicas y fisiológicas sugieren que las concentraciones de interferón beta 1^a distribuidas en la leche materna es insignificante. No se anticipa ningún efecto nocivo sobre los neonatos/niños lactados. Peginterferon beta-1a puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis

En caso de sobredosis, los pacientes pueden ser hospitalizados para observación y se les debe proporcionar un tratamiento de apoyo apropiado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

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



En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

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

Raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10\,000$)

Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

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



Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	Frecuente
	Dolor	
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	

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



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Investigaciones	Inflamación en el sitio de la inyección	Raro
	Necrosis en el sitio de la inyección	
	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo
Hipertensión arterial pulmonar.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

1 Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración
Subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en

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



el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN). Se reportaron elevaciones de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y $<1\%$ de los pacientes tratados con placebo y de 2% y $<1\%$ de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3.0 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1% de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0.5 \times 10^9/L$) ($<1\%$), recuentos de neutrófilos ($\leq 1.0 \times 10^9/L$) ($<1\%$) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (1%) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente ($<1\%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3.3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que

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



recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos.

El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

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



Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Los estudios clínicos indican que pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir peginterferon beta-1a y corticosteroides durante las recaídas. Se ha reportado que los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en seres humanos y animales. Se debe tener precaución cuando peginterferon beta-1a se administre en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y que dependan en gran medida del sistema del citocromo P450 hepático para su depuración, por ejemplo, algunas clases de antiepilépticos y antidepresivos.

Vía de administración: Subcutánea e Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

PLEGRIDY® puede ser administrado vía subcutánea (SC) usando una jeringa prellenada o una pluma con jeringa prellenada o vía intramuscular (IM) usando una jeringa prellenada de un solo uso.

La eficacia de peginterferon beta-1a administrado vía subcutánea ha sido demostrada sobre placebo. No hay datos comparativos directos para peginterferon beta-1a frente interferon beta no pegilado ni información de la eficacia de peginterferon beta-1a después de cambiar de un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados.

Posología

La dosis recomendada de PLEGRIDY® es de 125 microgramos inyectados por vía subcutánea o intramuscular cada 2 semanas (14 días)

Inicio del tratamiento

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Por lo general, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento por vía subcutánea o intramuscular con 63 microgramos en la dosis 1 (en el día 0), aumenten a 94 microgramos en la dosis 2 (en el día 14), alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (en el día 28) y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas (14 días) a partir de entonces (ver tabla 1). Hay disponible un envase de inicio que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Vía subcutánea

Un kit de inicio está disponible conteniendo las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos)

Tabla 1a. Titulación de la dosis para inicio por vía subcutánea

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Etiqueta de la jeringa
Dosis 1	Día 0	63	Naranja
Dosis 2	Día 14	94	Azul
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	Gris

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

Vía intramuscular

Un kit de administración contiene la dosis completa de 125 microgramos en 1 jeringa prellenada.

Los clips de titulación PLEGRIDY® están diseñados para ser usados con la jeringa prellenada son usados para limitar la dosis que es administrada a 63 microgramos (dosis 1 (1/2 dosis), clip de titulación amarillo) y 94 microgramos (dosis 2 (3/4 de dosis), clip de titulación púrpura), para el día 0 y 14, respectivamente. Cada clip de titulación PLEGRIDY® debe ser usado sólo una vez y debe ser descartado junto con la cantidad sobrante de la solución inyectable PLEGRIDY®. Los pacientes deben usar la dosis completa de 125 microgramos (no se requiere clip) desde el día 28 en adelante (cada 14 días).

Tabla 1b. Titulación de la dosis para inicio por vía intramuscular

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Clip de titulación
Dosis 1	Día 0	63	Amarillo
Dosis 2	Día 14	94	Púrpura
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	No se requiere el uso de clips

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a aliviar los síntomas semejantes a la gripe que pueden ocurrir al inicio del tratamiento con los interferones. El uso profiláctico y simultaneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o mejorar los síntomas semejantes a la gripe que a veces se experimentan durante el tratamiento con interferón

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



El cambio en la vía de administración de subcutánea a intramuscular o viceversa no ha sido estudiado. Según la bioequivalencia demostrada entre las dos vías de administración, no se espera que sea necesario ajustar la dosis si se cambia de subcutánea a intramuscular o viceversa.

Si se olvida una dosis, debe administrarse tan pronto como sea posible.

Si faltaran 7 días o más para la siguiente dosis prevista: se deberá administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar entonces con la siguiente dosis programada según lo previsto.

Si faltaran menos de 7 días para la siguiente dosis prevista: se deberá iniciar un nuevo horario de dosificación de 2 semanas desde el momento en que administran su dosis olvidada. Los pacientes no deberán administrarse dos dosis de peginterferon beta-1a en un plazo de 7 días entre una y otra.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La seguridad y eficacia de peginterferon beta-1a en pacientes mayores de 65 años de edad no se ha estudiado lo suficiente, debido al número limitado de este tipo de pacientes incluidos en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave y terminal.

Insuficiencia hepática

Peginterferon beta-1a no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de peginterferon beta-1^a en niños y adolescentes menores de 18 años con esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

Método de administración

Se recomienda que un profesional de la salud capacite a los pacientes en la técnica apropiada para inyectarse ellos mismos por vía subcutánea, usando la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada, o por inyección intramuscular usando la jeringa prellenada para administración intramuscular, según sea el caso. Se debe indicar a los pacientes que cambien el sitio de la inyección. Los sitios habituales para aplicar las inyecciones

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



subcutáneas incluyen el abdomen, brazo y muslo. El sitio usual para inyección intramuscular es el muslo.

Cada jeringa prellenada y cada pluma con jeringa prellenada para administración subcutánea PLEGRIDY® está provista con una aguja previamente ensamblada. PLEGRIDY® jeringa prellenada para uso intramuscular es provista con una aguja separada para su administración por esta vía.

La jeringa prellenada subcutánea e intramuscular y la pluma con jeringa prellenada subcutánea son para un solo uso y deben ser desechadas después de su uso.

Precauciones a tomar antes del manejo o administración medicamento

Una vez que se retire del refrigerador, se debe permitir que PLEGRIDY® alcance una temperatura no mayor de 30°C (aproximadamente 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar el producto.

No se debe usar la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada de PLEGRIDY® si el líquido tiene algún color, está turbio o contiene partículas suspendidas. El líquido debe ser transparente e incoloro.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 05 de noviembre de 2019–Presentación Pluma PEN Versión 05 de Noviembre de 2019 -Presentación Jeringa Prellenada allegado mediante radicado No. 20211222812
- Inserto para el paciente presentación jeringa prellenada para administración IM: Versión 01 de Mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211222812
- Información para Prescribir versión 06 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211222812

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

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



Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 6 del PGR del producto Plegridy, se solicita al interesado:

Allegar la información referente al análisis de la potencial señal identificada por FDA - Plegridy - Absceso en el sitio de inyección.

Allegar PSUR vigente según lista EURD para el principio activo Peginterferón Beta – 1A

3.6.11. PLEGRIDY® 63 MCG

Expediente : 20107671
Radicado : 20211222842
Fecha : 22/10/2021
Interesado : Biogen Idec Limited

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 63 mcg de Peginterferón Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

PLEGRIDY® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón o a alguno de los excipientes listados en la sección de Lista de excipientes.
Pacientes con depresión severa y/o ideación suicida

Precauciones y advertencias:

Daño hepático
Depresión
Reacciones de hipersensibilidad
Reacciones en el área de la inyección
Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
Trastornos renales y urinarios
Microangiopatía trombótica

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



Anomalías de laboratorio
Crisis epilépticas
Enfermedad cardíaca
Inmunogenicidad
Insuficiencia hepática
Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida al médico prescriptor. Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la autoadministración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con peginterferon beta-1a por vía subcutánea en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La

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



decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación

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



de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta1ay luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos. Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario. Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1^a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1^a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la

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



porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad. El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1aa pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio"

Fertilidad Embarazo y Lactancia

Embarazo

Una gran cantidad de datos (más de 1000 desenlaces de embarazos) obtenidos de registros y la experiencia postcomercialización indican que no existen aumento del riesgo de anomalías congénitas mayores después de la exposición antes de la concepción al interferón beta o durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es incierta, debido a que los datos fueron recolectados cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió cuando se detectó y/o confirmó el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y tercer trimestre es muy limitada. Con base en los datos en animales, existe la posibilidad de aumento del riesgo de aborto espontáneo. El riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta no puede evaluarse adecuadamente con base en los datos actualmente disponibles, pero hasta ahora los datos no sugieren un aumento del riesgo. Si se considera clínicamente necesario se puede considerar el uso de peginterferon beta-1^a durante el embarazo.

Lactancia

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



No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. La información limitada disponible sobre la transferencia del interferón beta-1^a en la leche materna junto con las características químicas y fisiológicas sugieren que las concentraciones de interferón beta 1^a distribuidas en la leche materna es insignificante. No se anticipa ningún efecto nocivo sobre los neonatos/niños lactados. Peginterferon beta-1a puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis

En caso de sobredosis, los pacientes pueden ser hospitalizados para observación y se les debe proporcionar un tratamiento de apoyo apropiado.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

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



En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIn (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

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

Raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10\,000$)

Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

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

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	Frecuente
	Dolor	
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	

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



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Investigaciones	Inflamación en el sitio de la inyección	Raro
	Necrosis en el sitio de la inyección	
	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
Trastornos psiquiátricos	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo
Hipertensión arterial pulmonar.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

1 Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como

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



leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN). Se reportaron elevaciones de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y $<1\%$ de los pacientes tratados con placebo y de 2% y $<1\%$ de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3.0 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1% de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0.5 \times 10^9/L$) ($<1\%$), recuentos de neutrófilos ($\leq 1.0 \times 10^9/L$) ($<1\%$) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (1%) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente ($<1\%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3.3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta -1 en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o

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



corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo)

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos.

El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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



Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Los estudios clínicos indican que pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir peginterferon beta-1a y corticosteroides durante las recaídas. Se ha reportado que los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en seres humanos y animales. Se debe tener precaución cuando peginterferon beta-1a se administre en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y que dependan en gran medida del sistema del citocromo P450 hepático para su depuración, por ejemplo, algunas clases de antiepilépticos y antidepresivos.

Vía de administración: Subcutánea e intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

PLEGRIDY® puede ser administrado vía subcutánea (SC) usando una jeringa prellenada o una pluma con jeringa prellenada o vía intramuscular (IM) usando una jeringa prellenada de un solo uso.

La eficacia de peginterferon beta-1a administrado vía subcutánea ha sido demostrada sobre placebo. No hay datos comparativos directos para peginterferon beta-1a frente interferon beta no pegilado ni información de la eficacia de peginterferon beta-1a después de cambiar de un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados.

Posología

La dosis recomendada de PLEGRIDY® es de 125 microgramos inyectados por vía subcutánea o intramuscular cada 2 semanas (14 días)

Inicio del tratamiento

Por lo general, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento por vía subcutánea o intramuscular con 63 microgramos en la dosis 1 (en el día 0), aumenten a 94

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



microgramos en la dosis 2 (en el día 14), alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (en el día 28) y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas (14 días) a partir de entonces (ver tabla 1). Hay disponible un envase de inicio que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Vía subcutánea

Un kit de inicio está disponible conteniendo las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos)

Tabla 1a. Titulación de la dosis para inicio por vía subcutánea

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Etiqueta de la jeringa
Dosis 1	Día 0	63	Naranja
Dosis 2	Día 14	94	Azul
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	Gris

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

Vía intramuscular

Un kit de administración contiene la dosis completa de 125 microgramos en 1 jeringa prellenada.

Los clips de titulación PLEGRIDY® están diseñados para ser usados con la jeringa prellenada son usados para limitar la dosis que es administrada a 63 microgramos (dosis 1 (1/2 dosis), clip de titulación amarillo) y 94 microgramos (dosis 2 (3/4 de dosis), clip de titulación púrpura), para el día 0 y 14, respectivamente. Cada clip de titulación PLEGRIDY® debe ser usado sólo una vez y debe ser descartado junto con la cantidad sobrante de la solución inyectable PLEGRIDY®. Los pacientes deben usar la dosis completa de 125 microgramos (no se requiere clip) desde el día 28 en adelante (cada 14 días).

Tabla 1b. Titulación de la dosis para inicio por vía intramuscular

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Clip de titulación
Dosis 1	Día 0	63	Amarillo
Dosis 2	Día 14	94	Púrpura
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	No se requiere el uso de clips

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a aliviar los síntomas semejantes a la gripe que pueden ocurrir al inicio del tratamiento con los interferones. El uso profiláctico y simultaneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o mejorar los síntomas semejantes a la gripe que a veces se experimentan durante el tratamiento con interferón



El cambio en la vía de administración de subcutánea a intramuscular o viceversa no ha sido estudiado. Según la bioequivalencia demostrada entre las dos vías de administración, no se espera que sea necesario ajustar la dosis si se cambia de subcutánea a intramuscular o viceversa.

Si se olvida una dosis, debe administrarse tan pronto como sea posible.

Si faltaran 7 días o más para la siguiente dosis prevista: se deberá administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar entonces con la siguiente dosis programada según lo previsto.

Si faltaran menos de 7 días para la siguiente dosis prevista: se deberá iniciar un nuevo horario de dosificación de 2 semanas desde el momento en que administran su dosis olvidada. Los pacientes no deberán administrarse dos dosis de peginterferon beta-1a en un plazo de 7 días entre una y otra.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La seguridad y eficacia de peginterferon beta-1a en pacientes mayores de 65 años de edad no se ha estudiado lo suficiente, debido al número limitado de este tipo de pacientes incluidos en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave y terminal.

Insuficiencia hepática

Peginterferon beta-1a no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de peginterferon beta-1^a en niños y adolescentes menores de 18 años con esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

Método de administración

Se recomienda que un profesional de la salud capacite a los pacientes en la técnica apropiada para inyectarse ellos mismos por vía subcutánea, usando la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada, o por inyección intramuscular usando la jeringa prellenada para administración intramuscular, según sea el caso. Se debe indicar a los pacientes que

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



cambien el sitio de la inyección. Los sitios habituales para aplicar las inyecciones subcutáneas incluyen el abdomen, brazo y muslo. El sitio usual para inyección intramuscular es el muslo.

Cada jeringa prellenada y cada pluma con jeringa prellenada para administración subcutánea PLEGRIDY® está provista con una aguja previamente ensamblada. PLEGRIDY® jeringa prellenada para uso intramuscular es provista con una aguja separada para su administración por esta vía.

La jeringa prellenada subcutánea e intramuscular y la pluma con jeringa prellenada subcutánea son para un solo uso y deben ser desechadas después de su uso.

Precauciones a tomar antes del manejo o administración medicamento

Una vez que se retire del refrigerador, se debe permitir que PLEGRIDY® alcance una temperatura no mayor de 30°C (aproximadamente 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar el producto.

No se debe usar la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada de PLEGRIDY® si el líquido tiene algún color, está turbio o contiene partículas suspendidas. El líquido debe ser transparente e incoloro.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 05 de noviembre de 2019–Presentación Pluma PEN Versión 05 de Noviembre de 2019 -Presentación Jeringa Prellenada allegado mediante radicado No. 20211222842
- Inserto para el paciente presentación jeringa prellenada para administración IM: Versión 01 de Mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211222842
- Información para Prescribir versión 06 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211222842

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

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



Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 6 del PGR del producto Plegridy, se solicita al interesado:

Allegar la información referente al análisis de la potencial señal identificada por FDA - Plegridy - Absceso en el sitio de inyección.

Allegar PSUR vigente según lista EURD para el principio activo Peginterferón Beta – 1A

3.6.12. PLEGRIDY® 125 MCG

Expediente : 20084464
Radicado : 20211223070
Fecha : 22/10/2021
Interesado : Biogen Idec Limited

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 125 mcg de Peginterferón Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

PLEGRIDY® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón o a alguno de los excipientes listados en la sección de Lista de excipientes.
Pacientes con depresión severa y/o ideación suicida

Precauciones y advertencias:

Daño hepático
Depresión
Reacciones de hipersensibilidad
Reacciones en el área de la inyección
Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
Trastornos renales y urinarios
Microangiopatía trombótica
Anomalías de laboratorio

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



Crisis epilépticas
Enfermedad cardíaca
Inmunogenicidad
Insuficiencia hepática
Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideación suicida al médico prescriptor. Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY®

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar PlegriDY® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la autoadministración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con peginterferon beta-1a por vía subcutánea en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La

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



decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la

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



deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemolisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta1ay luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos. Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario. Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1^a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1^a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la

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



porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad. El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1aa pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio"

Fertilidad Embarazo y Lactancia

Embarazo

Una gran cantidad de datos (más de 1000 desenlaces de embarazos) obtenidos de registros y la experiencia postcomercialización indican que no existen aumento del riesgo de anomalías congénitas mayores después de la exposición antes de la concepción al interferón beta o durante el primer trimestre de embarazo. Sin embargo, la duración de la exposición durante el primer trimestre es incierta, debido a que los datos fueron recolectados cuando el uso del interferón beta estaba contraindicado durante el embarazo, y el tratamiento probablemente se interrumpió cuando se detectó y/o confirmó el embarazo. La experiencia con la exposición durante el segundo y tercer trimestre es muy limitada. Con base en los datos en animales, existe la posibilidad de aumento del riesgo de aborto espontáneo. El riesgo de aborto espontáneo en mujeres embarazadas expuestas al interferón beta no puede evaluarse adecuadamente con base en los datos actualmente disponibles, pero hasta ahora los datos no sugieren un aumento del riesgo. Si se considera clínicamente necesario se puede considerar el uso de peginterferon beta-1^a durante el embarazo.

Lactancia

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



No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. La información limitada disponible sobre la transferencia del interferón beta-1^a en la leche materna junto con las características químicas y fisiológicas sugieren que las concentraciones de interferón beta 1^a distribuidas en la leche materna es insignificante. No se anticipa ningún efecto nocivo sobre los neonatos/niños lactados. Peginterferon beta-1a puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

Sobredosis

En caso de sobredosis, los pacientes pueden ser hospitalizados para observación y se les debe proporcionar un tratamiento de apoyo apropiado

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

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



En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

Muy frecuente ($\geq 1/10$)

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

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

Raro ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$)

Muy raro ($< 1/10\,000$)

Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

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



Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	Frecuente
	Dolor	
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Necrosis en el sitio de la inyección	Raro
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo
Hipertensión arterial pulmonar.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

1 Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como

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



leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN). Se reportaron elevaciones de alanina aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y $<1\%$ de los pacientes tratados con placebo y de 2% y $<1\%$ de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3.0 \times 10^9/L$ en el 7% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1% de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0.5 \times 10^9/L$) ($<1\%$), recuentos de neutrófilos ($\leq 1.0 \times 10^9/L$) ($<1\%$) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (1%) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente ($<1\%$) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0.5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3.3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta -1 en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o

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



corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo)

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos.

El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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



Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción. Los estudios clínicos indican que pacientes con esclerosis múltiple pueden recibir peginterferon beta-1a y corticosteroides durante las recaídas. Se ha reportado que los interferones reducen la actividad de las enzimas dependientes del citocromo P450 hepático en seres humanos y animales. Se debe tener precaución cuando peginterferon beta-1a se administre en combinación con fármacos que tengan un estrecho índice terapéutico y que dependan en gran medida del sistema del citocromo P450 hepático para su depuración, por ejemplo, algunas clases de antiepilépticos y antidepresivos.

Vía de administración: Subcutánea e Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la esclerosis múltiple.

PLEGRIDY® puede ser administrado vía subcutánea (SC) usando una jeringa prellenada o una pluma con jeringa prellenada o vía intramuscular (IM) usando una jeringa prellenada de un solo uso.

La eficacia de peginterferon beta-1a administrado vía subcutánea ha sido demostrada sobre placebo. No hay datos comparativos directos para peginterferon beta-1a frente interferon beta no pegilado ni información de la eficacia de peginterferon beta-1a después de cambiar de un interferón beta no pegilado. Esto debe ser considerado cuando se cambian tratamientos de pacientes entre interferones pegilados y no pegilados.

Posología

La dosis recomendada de PLEGRIDY® es de 125 microgramos inyectados por vía subcutánea o intramuscular cada 2 semanas (14 días)

Inicio del tratamiento

Por lo general, se recomienda que los pacientes comiencen el tratamiento por vía subcutánea o intramuscular con 63 microgramos en la dosis 1 (en el día 0), aumenten a 94

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



microgramos en la dosis 2 (en el día 14), alcancen la dosis completa de 125 microgramos en la dosis 3 (en el día 28) y continúen con la dosis completa (125 microgramos) cada 2 semanas (14 días) a partir de entonces (ver tabla 1). Hay disponible un envase de inicio que contiene las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos).

Vía subcutánea

Un kit de inicio está disponible conteniendo las 2 primeras dosis (63 microgramos y 94 microgramos)

Tabla 1a. Titulación de la dosis para inicio por vía subcutánea

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Etiqueta de la jeringa
Dosis 1	Día 0	63	Naranja
Dosis 2	Día 14	94	Azul
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	Gris

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

Vía intramuscular

Un kit de administración contiene la dosis completa de 125 microgramos en 1 jeringa prellenada.

Los clips de titulación PLEGRIDY® están diseñados para ser usados con la jeringa prellenada son usados para limitar la dosis que es administrada a 63 microgramos (dosis 1 (1/2 dosis), clip de titulación amarillo) y 94 microgramos (dosis 2 (3/4 de dosis), clip de titulación púrpura), para el día 0 y 14, respectivamente. Cada clip de titulación PLEGRIDY® debe ser usado sólo una vez y debe ser descartado junto con la cantidad sobrante de la solución inyectable PLEGRIDY®. Los pacientes deben usar la dosis completa de 125 microgramos (no se requiere clip) desde el día 28 en adelante (cada 14 días).

Tabla 1b. Titulación de la dosis para inicio por vía intramuscular

Dosis	Tiempo*	Cantidad (microgramos)	Clip de titulación
Dosis 1	Día 0	63	Amarillo
Dosis 2	Día 14	94	Púrpura
Dosis 3	Día 28	125 (dosis completa)	No se requiere el uso de clips

*Administrado cada 2 semanas (14 días)

El ajuste de la dosis al inicio del tratamiento puede ayudar a aliviar los síntomas semejantes a la gripe que pueden ocurrir al inicio del tratamiento con los interferones. El uso profiláctico y simultáneo de antiinflamatorios, analgésicos y/o antipiréticos puede prevenir o mejorar los síntomas semejantes a la gripe que a veces se experimentan durante el tratamiento con interferón



El cambio en la vía de administración de subcutánea a intramuscular o viceversa no ha sido estudiado. Según la bioequivalencia demostrada entre las dos vías de administración, no se espera que sea necesario ajustar la dosis si se cambia de subcutánea a intramuscular o viceversa.

Si se olvida una dosis, debe administrarse tan pronto como sea posible.

Si faltaran 7 días o más para la siguiente dosis prevista: se deberá¹ administrar la dosis olvidada inmediatamente. El tratamiento podrá continuar entonces con la siguiente dosis programada según lo previsto.

- Si faltaran menos de 7 días para la siguiente dosis prevista: se deberá iniciar un nuevo horario de dosificación de 2 semanas desde el momento en que administran su dosis olvidada. Los pacientes no deberán administrarse dos dosis de peginterferon beta-1a en un plazo de 7 días entre una y otra.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

La seguridad y eficacia de peginterferon beta-1a en pacientes mayores de 65 años de edad no se ha estudiado lo suficiente, debido al número limitado de este tipo de pacientes incluidos en los estudios clínicos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal en base a los datos del estudio de insuficiencia renal leve, moderada y grave y terminal.

Insuficiencia hepática

Peginterferon beta-1a no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de peginterferon beta-1^a en niños y adolescentes menores de 18 años con esclerosis múltiple. No hay datos disponibles.

Método de administración

Se recomienda que un profesional de la salud capacite a los pacientes en la técnica apropiada para inyectarse ellos mismos por vía subcutánea, usando la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada, o por inyección intramuscular usando la jeringa prellenada para administración intramuscular, según sea el caso. Se debe indicar a los pacientes que

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



cambien el sitio de la inyección. Los sitios habituales para aplicar las inyecciones subcutáneas incluyen el abdomen, brazo y muslo. El sitio usual para inyección intramuscular es el muslo.

Cada jeringa prellenada y cada pluma con jeringa prellenada para administración subcutánea PLEGRIDY® está provista con una aguja previamente ensamblada. PLEGRIDY® jeringa prellenada para uso intramuscular es provista con una aguja separada para su administración por esta vía.

La jeringa prellenada subcutánea e intramuscular y la pluma con jeringa prellenada subcutánea son para un solo uso y deben ser desechadas después de su uso.

Precauciones a tomar antes del manejo o administración medicamento

Una vez que se retire del refrigerador, se debe permitir que PLEGRIDY® alcance una temperatura no mayor de 30°C (aproximadamente 30 minutos) antes de la inyección. No se deben usar fuentes externas de calor tales como agua caliente para calentar el producto.

No se debe usar la jeringa prellenada o la pluma con jeringa prellenada de PLEGRIDY® si el líquido tiene algún color, está turbio o contiene partículas suspendidas. El líquido debe ser transparente e incoloro.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 05 de noviembre de 2019–Presentación Pluma PEN Versión 05 de Noviembre de 2019 -Presentación Jeringa Prellenada allegado mediante radicado No. 20211223070
- Inserto para el paciente presentación jeringa prellenada para administración IM: Versión 01 de Mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211223070
- Información para Prescribir versión 06 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211223070

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

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



Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 6 del PGR del producto Plegridy, se solicita al interesado:

Allegar la información referente al análisis de la potencial señal identificada por FDA - Plegridy - Absceso en el sitio de inyección.

Allegar PSUR vigente según lista EURD para el principio activo Peginterferón Beta – 1A.

3.6.13. TYPHIM VI

Expediente : 41360
Radicado : 20201159937 / 20211198919 / 20211221683
Fecha : 21/10/2021
Interesado : Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 25 mcg de Polisacarido capsular VI purificado de Salmonella Typhi cepa Ty2

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Este medicamento es una vacuna recomendada para la prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años. Typhim VI está destinada a los viajeros que se dirigen a zonas de endemia, los emigrantes, el personal de salud y los militares.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o alguno de los excipientes, o al formaldehído (que puede estar presente en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Precauciones y advertencias:

No inyectar por vía intravascular:

Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la Salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias Salmonella paratyphi A o B ni contra salmonellas no tifoideas.

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



En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos.

La inmunogenicidad de Typhim VI puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En los sujetos que sufren trombocitopenia o trastornos de coagulación, la inyección se realizará por vía subcutánea. Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso, raro, de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación son las encontradas en estudios clínicos (análisis combinado) y en la experiencia adquirida tras la comercialización por todo el mundo. El análisis combinado se realizó en 6 estudios recientes para los que el estándar de recolección de datos de seguridad fue similar y recopilaba los datos de 1532 sujetos (97 niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y 1435 adultos).

En cada clase de sistema de órganos, los eventos adversos se clasifican por su frecuencia, las reacciones más frecuentes en primer lugar según la convención siguiente:

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 ($< 1/10\ 000$), incluyendo los casos aislados; Frecuencia indeterminada (no puede estimarse en base a los datos disponibles).

La tabla a continuación resume las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de cualquier dosis de TYPHIM Vi en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y en adultos.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Niños y adolescentes 2 -17 años (N=97)	Adultos ≥ 18 años (N=1435)
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo choque	Indeterminado*	
Enfermedad sérica	Indeterminado*	
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope vasovagal en respuesta a la inyección	Indeterminado*	
Cefaleas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Asma	Indeterminado*	
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	Indeterminado*	
Vómitos	Indeterminado*	
Diarreas	Indeterminado*	
Dolores abdominales	Indeterminado*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacciones de tipo alérgico como prurito, erupciones, urticaria	Indeterminado*	
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos		
Artralgia	Indeterminado*	
Mialgia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	
Eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de la inyección	-	Poco frecuente
Hinchazón / edema / induración en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Malestar	Frecuentes	Muy frecuentes
Fiebre	Frecuentes	-
Fatiga / astenia	Frecuentes	Muy frecuentes

*informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefáleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %),

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

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





hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefáleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

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: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

Interacciones:

Esta vacuna puede asociarse a otras vacunas usuales durante una misma sesión de vacunación (hepatitis A, fiebre amarilla, difteria, tétanos, poliomielitis, rabia, meningitis A + C y hepatitis B), usando lugares de inyección diferentes.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola inyección asegura la protección. Si se mantiene la exposición al riesgo, se practicará una revacunación cada 3 años.

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

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. 2021009070 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

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



- Inserto versión junio 2019, revisión local 11/2019 allegado mediante radicado No. 20211221683
- Información para prescribir IPP, revisión local 26 de Mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211221683

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 24 de 2020, numeral 3.6.10., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 0,5 ml contiene 25 mcg de Polisacarido capsular VI purificado de Salmonella Typhi cepa Ty2

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Este medicamento es una vacuna recomendada para la prevención de la fiebre tifoidea en adultos y niños mayores de 2 años. Typhim VI está destinada a los viajeros que se dirigen a zonas de endemia, los emigrantes, el personal de salud y los militares.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo, o alguno de los excipientes, o al formaldehído (que puede estar presente en cada dosis como restos debido a su uso durante la fabricación). Debe posponerse la vacunación en caso de enfermedad febril aguda.

Precauciones y advertencias:

No inyectar por vía intravascular:

Esta vacuna protege contra el riesgo infeccioso vinculado a la Salmonella typhi pero no ofrece protección contra las bacterias Salmonella paratyphi A o B ni contra salmonellas no tifoideas.

En los niños menores de 2 años, no se indica esta vacuna debido a un riesgo de respuesta insuficiente en anticuerpos.

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



La inmunogenicidad de Typhim VI puede verse reducida por un tratamiento inmunosupresor o un estado de inmunodeficiencia. Por lo tanto, se recomienda esperar hasta el final del tratamiento o de la enfermedad para vacunar. Sin embargo, la vacunación de los sujetos que presentan una inmunosupresión crónica, como una infección por el VIH, está recomendada incluso si la respuesta inmune puede ser limitada.

En los sujetos que sufren trombocitopenia o trastornos de coagulación, la inyección se realizará por vía subcutánea. Al igual que con todas las vacunas inyectables, se recomienda disponer siempre de un tratamiento médico apropiado y vigilar al sujeto en el caso, raro, de que aparezca una reacción anafiláctica después de la administración de la vacuna.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación son las encontradas en estudios clínicos (análisis combinado) y en la experiencia adquirida tras la comercialización por todo el mundo. El análisis combinado se realizó en 6 estudios recientes para los que el estándar de recolección de datos de seguridad fue similar y recopilaba los datos de 1532 sujetos (97 niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y 1435 adultos).

En cada clase de sistema de órganos, los eventos adversos se clasifican por su frecuencia, las reacciones más frecuentes en primer lugar según la convención siguiente:

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 ($< 1/10\ 000$), incluyendo los casos aislados; Frecuencia indeterminada (no puede estimarse en base a los datos disponibles).

La tabla a continuación resume las frecuencias de las reacciones adversas registradas después de cualquier dosis de TYPHIM Vi en niños y adolescentes de 2 a 17 años de edad y en adultos.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Reacciones adversas	Niños y adolescentes 2 -17 años (N=97)	Adultos ≥ 18 años (N=1435)
	Frecuencia	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico		
Reacciones anafilácticas, anafilactoides, incluyendo choque	Indeterminado*	
Enfermedad sérica	Indeterminado*	
Trastornos del sistema nervioso		
Síncope vasovagal en respuesta a la inyección	Indeterminado*	
Cefaleas	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Asma	Indeterminado*	
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	Indeterminado*	
Vómitos	Indeterminado*	
Diarreas	Indeterminado*	
Dolores abdominales	Indeterminado*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Reacciones de tipo alérgico como prurito, erupciones, urticaria	Indeterminado*	
Trastornos musculoesqueléticos y sistémicos		
Artralgia	Indeterminado*	
Mialgia	Muy frecuentes	Muy frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Dolor en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	
Eritema en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Prurito en el lugar de la inyección	-	Poco frecuente
Hinchazón / edema / induración en el lugar de la inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
Malestar	Frecuentes	Muy frecuentes
Fiebre	Frecuentes	-
Fatiga / astenia	Frecuentes	Muy frecuentes

*informadas durante la vigilancia posterior a la comercialización

Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefáleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

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





Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente en los niños y adolescentes (de 2 a 17 años de edad) fueron las reacciones en el lugar de la inyección: dolor (52,6 %), hinchazón / edema / induración (16,5 %) y eritema (14,4 %). Las reacciones sistémicas informadas más frecuentemente fueron mialgias (14,6 %) y cefáleas (13,5 %).

En adultos de 18 años de edad y más, las reacciones adversas informadas con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección (75,6 %), mialgias (47,1 %) y fatiga / astenia (25,0 %).

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: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: <http://www.signalement-sante.gouv.fr>.

Interacciones:

Esta vacuna puede asociarse a otras vacunas usuales durante una misma sesión de vacunación (hepatitis A, fiebre amarilla, difteria, tétanos, poliomielitis, rabia, meningitis A + C y hepatitis B), usando lugares de inyección diferentes.

Vía de administración: Intramuscular o subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Reservado al adulto y al niño mayor de 2 años.

Una sola inyección asegura la protección. Si se mantiene la exposición al riesgo, se practicará una revacunación cada 3 años.

El esquema de vacunación es el mismo en el niño y en el adulto.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 18.1.1.0.N10

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



Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión junio 2019, revisión local 11/2019 y la información para prescribir revisión local 26 de Mayo de 2021 allegados mediante radicado No. 20211221683.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.2 del producto TYPHIM VI se considera que:

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

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

3.6.14. TIMOGLOBULINA® 25 mg POLVO LIOFILIZADO

Expediente : 113757
Radicado : 20201185298 / 20211188925 / 20211229751
Fecha : 29/10/2021
Interesado : Sanofi Aventis De Colombia S.A

Composición:

Cada vial contiene 25mg de Inmunoglobulina de Conejo Antitimocitos Humanos

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto.

-Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas.

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



- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.
- Hematología: tratamiento de la aplasia medular (anemia aplásica)

Contraindicaciones:

La timoglobulina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes del producto
- Infecciones agudas activas o crónicas, que contraindicarían una inmunosupresión adicional

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones inmunomediadas

En casos raros, se han reportado reacciones inmunomediadas serias con el uso de Timoglobulina y consisten en anafilaxis o síndrome de liberación de citosinas severo (SLCS). Muy raras veces, se ha reportado anafilaxis fatal. Si ocurre una reacción anafiláctica, se debe suspender inmediatamente la infusión y se debe iniciar el tratamiento de urgencia apropiado. Otra administración de Timoglobulina a un paciente que tiene una historia de anafilaxis a la Timoglobulina se debe realizar solamente después de atenta consideración.

Las reacciones asociadas con infusión (RAI) severas agudas son consistentes con SLCS atribuidas a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados². En casos raros, estas reacciones reportadas están asociadas con eventos cardio-respiratorios serios o con muerte.

Infección

La timoglobulina se usa normalmente en combinación con otros agentes inmunosupresores. Infecciones (bacterianas, micóticas, virales, y protozoarias), reactivación de la infección (particularmente citomegalovirus [CMV], y sepsis, se han reportado después de administración de Timoglobulina en combinación con múltiples agentes inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales.

Precauciones

Generales

La dosificación apropiada de Timoglobulina es diferente de la dosificación de otras inmunoglobulinas antitumorales (ATG), ya que la composición y las concentraciones de

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



proteína varían dependiendo de la fuente de ATG utilizada (diferente potencia). Por consiguiente, los médicos deben ejercer precaución para garantizar que la dosis formulada sea apropiada para el producto ATGc que se está administrando.

La Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión del médico en un medio hospitalario, y los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante las infusiones. Las reacciones asociadas con la infusión (RAI) podrán ocurrir luego de la administración de Timoglobulina y podrán presentarse ya en la primera o segunda infusión durante el curso del tratamiento con Timoglobulina.

El estricto cumplimiento de la dosificación recomendada y el tiempo de infusión podrán reducir la incidencia y severidad de las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Además, la reducción de la tasa de infusión podrá minimizar muchos de estas RAI. La pre-medicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o anti-histaminas podrá disminuir tanto la incidencia como la severidad de estas reacciones adversas.

Las tasas rápidas de infusión han estado asociadas con reportes de casos consistentes con el síndrome de liberación de citosinas (SLCS). En casos raros, SLCS severo podrá ser fatal.

Efectos Hematológicos

La trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) se han identificado y son reversibles luego de ajustes de dosis. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no son parte de la enfermedad principal o asociada con la condición para la cual se está administrando la Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de dosis:

- Una reducción de la dosis debe considerarse si el recuento plaquetario está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de glóbulos blancos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Timoglobulina si ocurre trombocitopenia persistente y severa (<50.000 células/mm³) o se desarrolla leucopenia (<2.000 células/mm³).

Los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas se deben monitorear durante y después de la terapia con Timoglobulina.

Infección

Las infecciones, la reactivación de la infección y la sepsis se han reportado después de administración de Timoglobulina con múltiples agentes inmunosupresores. Se recomienda monitoreo cuidadoso y apropiada profilaxis infectiva del paciente.

Malignidad

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



El uso de agentes inmunosupresores, incluyendo Timoglobulina podrá aumentar la incidencia de malignidades, incluyendo linfoma o trastornos linfoproliferativos (que podrán ser viralmente mediados). Estos eventos algunas veces han estado asociados con resultado fatal.

Consideraciones Especiales de la Infusión con Timoglobulina

Como con cualquier infusión, las reacciones en el sitio de la infusión pueden ocurrir y podrán incluir dolor, inflamación y eritema.

La vía de administración recomendada de Timoglobulina es la infusión intravenosa utilizando una vena de flujo alto, pero puede administrarse a través de una vena periférica. Cuando se administra Timoglobulina a través de una vena periférica, el uso concomitante de heparina e hidrocortisona en una solución de infusión de cloruro de sodio al 0.9% podrá minimizar el potencial de tromboflebitis superficial y trombosis de vena profunda. La combinación de Timoglobulina, heparina e hidrocortisona en una infusión de solución de dextrosa se ha observado que se precipita y no se recomienda.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas luego de terapia con Timoglobulina no se ha estudiado, por tanto, la inmunización con vacunas vivas atenuadas no se recomienda en pacientes que han recibido recientemente Timoglobulina.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia se utiliza cuando es pertinente:

Muy comunes > 10%, Comunes > 1 y <10%, No comunes >0.1 y <1% Raras > 0.01 y <0.1%; muy raras <0.01%. No conocidas (no se pueden estimar de los datos existentes)

Infecciones e infestaciones

- Infección (incluyendo la reactivación de la infección)
 - Septicemia
- (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES – Reacción mediadas inmunes)
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)
- Trastorno linfoproliferativo
 - Linfomas (Los cuales pueden estar mediados viralmente)
 - Neoplasias malignas (Tumores sólidos) (Ver PRECAUCIONES – Malignidad)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

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



- Neutropenia febril
- Coagulopatía intravascular diseminada
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

- Síndrome de liberación de citocinas (SLCS)

Los informes posteriores a la comercialización de SLCS severos que se han asociado con la disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad respiratoria aguda [ARDS], edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

- Reacción anafiláctica
- Enfermedad del suero (incluyendo reacciones como fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia y/o mialgia). La enfermedad del suero tiende a ocurrir de 5 a 15 días después del inicio de la terapia con Timoglobulina. Los síntomas suelen ser auto-limitados o se resuelven rápidamente con el tratamiento con corticosteroides.

Trastornos hepatobiliares

- Transaminasas elevadas

Durante la administración de Timoglobulina también se reportaron elevaciones reversibles transitorias en las transaminasas sin signos o síntomas clínicos.

- Lesión hepatocelular
- Hepatotoxicidad
- Insuficiencia hepática (Se han reportado casos secundarios a la hepatitis alérgica y reactivación de la hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplantes de células madre como factores de desviación).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- Reacciones relacionadas con la infusión (Reacciones asociadas con la Infusión (RAI))

Manifestaciones clínicas de la IAR han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/rigidez, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, erupción cutánea, urticaria, y/o dolor de cabeza.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa.

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



Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema posológico depende de la indicación propuesta, del régimen de administración y de la posible asociación con otros inmunosupresores. Las siguientes recomendaciones pueden servir de referencia. Se puede interrumpir el tratamiento sin reducción progresiva de la dosis.

- Inmunosupresión en trasplante:

- Prevención del rechazo agudo de injertos:

1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días luego del trasplante renal, pancreático o hepático y durante 2 a 5 días luego del trasplante de corazón, correspondiente a una dosis acumulativa de 2 a 7,5 mg/kg en caso de trasplante cardíaco y de 2 a 13,5 mg/kg para otros órganos.

- Tratamiento del rechazo agudo de injertos:

1,5 mg/kg/día durante 3 a 14 días, correspondiente a una dosis acumulativa de 4,5 a 21 mg/kg.

-Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica:

En caso de trasplante de injertos (médula ósea o células madre hematopoyéticas de sangre periférica) procedentes de donantes relacionados no HLA idénticos o de donantes no relacionados HLA idénticos, se recomienda en pacientes adultos administrar Timoglobulina como tratamiento preliminar a razón de 2,5 mg/kg/día desde el día -4 hasta el día -2 o -1, correspondiente a una dosis acumulativa de 7,5 a 10 mg/kg.

-Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente:

La posología debe definirse en función de cada caso. Normalmente está comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día durante 5 días.

-Tratamiento de aplasia medular:

2,5 a 3,5 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, correspondiente a una dosis acumulativa de 12,5 a 17,5 mg/kg.

La indicación de este medicamento en la aplasia medular no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

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



Ajustes de la dosis

Se han observado trombocitopenia y/o leucopenia (particularmente linfopenia y neutropenia) que son reversibles después de ajustar la dosis. Cuando la trombocitopenia y/o leucopenia no formen parte de la enfermedad subyacente o no estén asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de la dosis:

- Se debe considerar la reducción de la dosis si el recuento de plaquetas está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia severa y persistente (<50.000 células/mm³) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³).

Administración

La Inmunoglobulina de conejo antitimocítica humana se administra habitualmente como parte de un protocolo terapéutico en combinación con varios agentes inmunosupresores.

Se deben administrar las dosis necesarias de corticoides y antihistamínicos intravenosos antes de la infusión de Inmunoglobulina de conejo antitimocítica humana

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente. Infundir lentamente en una vena de gran calibre. Adaptar la velocidad de infusión de manera que la duración total de la infusión no sea inferior a 4 horas.

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. 2021009073 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CCDS V1 + v02 LRC del 16-julio-2015 allegado mediante radicado No. 20201185298
- Información para prescribir CCDS V1 + v02 LRC del 16-julio-2015 allegado mediante radicado No. 20201185298

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



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 03 de 2021, numeral 3.6.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 25mg de Inmunoglobulina de Conejo Antitimocitos Humanos

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Inmunosupresión en trasplante: prevención y tratamiento del rechazo del injerto.

- Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica, después del trasplante de células madre hematopoyéticas.
- Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente.
- Hematología: tratamiento de la aplasia medular (anemia aplásica)

Contraindicaciones:

La timoglobulina está contraindicada en pacientes con:

- Hipersensibilidad a las proteínas de conejo o a alguno de los excipientes del producto
- Infecciones agudas activas o crónicas, que contraindicarían una inmunosupresión adicional

Precauciones y advertencias:

Advertencias

Reacciones inmunomediadas

En casos raros, se han reportado reacciones inmunomediadas serias con el uso de Timoglobulina y consisten en anafilaxis o síndrome de liberación de citosinas severo (SLCS)

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



Muy raras veces, se ha reportado anafilaxis fatal. Si ocurre una reacción anafiláctica, se debe suspender inmediatamente la infusión y se debe iniciar el tratamiento de urgencia apropiado. Otra administración de Timoglobulina a un paciente que tiene una historia de anafilaxis a la Timoglobulina se debe realizar solamente después de atenta consideración.

Las reacciones asociadas con infusión (RAI) severas agudas son consistentes con SLCS atribuidas a la liberación de citocinas por monocitos y linfocitos activados². En casos raros, estas reacciones reportadas están asociadas con eventos cardio-respiratorios serios o con muerte.

Infección

La timoglobulina se usa normalmente en combinación con otros agentes inmunosupresores. Infecciones (bacterianas, micóticas, virales, y protozoarias), reactivación de la infección (particularmente citomegalovirus [CMV], y sepsis, se han reportado después de administración de Timoglobulina en combinación con múltiples agentes inmunosupresores. En casos raros, estas infecciones han sido fatales.

Precauciones

Generales

La dosificación apropiada de Timoglobulina es diferente de la dosificación de otras inmunoglobulinas antitimocíticas (ATG), ya que la composición y las concentraciones de proteína varían dependiendo de la fuente de ATG utilizada (diferente potencia). Por consiguiente, los médicos deben ejercer precaución para garantizar que la dosis formulada sea apropiada para el producto ATGc que se está administrando.

La Timoglobulina se debe utilizar bajo estricta supervisión del médico en un medio hospitalario, y los pacientes deben monitorearse cuidadosamente durante las infusiones. Las reacciones asociadas con la infusión (RAI) podrán ocurrir luego de la administración de Timoglobulina y podrán presentarse ya en la primera o segunda infusión durante el curso del tratamiento con Timoglobulina.

El estricto cumplimiento de la dosificación recomendada y el tiempo de infusión podrán reducir la incidencia y severidad de las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Además, la reducción de la tasa de infusión podrá minimizar muchos de estas RAI. La pre-medicación con antipiréticos, corticosteroides, y/o anti-histaminas podrá disminuir tanto la incidencia como la severidad de estas reacciones adversas.

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



Las tasas rápidas de infusión han estado asociadas con reportes de casos consistentes con el síndrome de liberación de citosinas (SLCS). En casos raros, SLCS severo podrá ser fatal.

Efectos Hematológicos

La trombocitopenia y/o leucopenia (incluyendo linfopenia y neutropenia) se han identificado y son reversibles luego de ajustes de dosis. Cuando la trombocitopenia y/o la leucopenia no son parte de la enfermedad principal o asociada con la condición para la cual se está administrando la Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de dosis:

- Una reducción de la dosis debe considerarse si el recuento plaquetario está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de glóbulos blancos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³.
- Se debe considerar la suspensión del tratamiento con Timoglobulina si ocurre trombocitopenia persistente y severa (<50.000 células/mm³) o se desarrolla leucopenia (<2.000 células/mm³).

Los recuentos de glóbulos blancos y de plaquetas se deben monitorear durante y después de la terapia con Timoglobulina.

Infección

Las infecciones, la reactivación de la infección y la sepsis se han reportado después de administración de Timoglobulina con múltiples agentes inmunosupresores. Se recomienda monitoreo cuidadoso y apropiada profilaxis infectiva del paciente.

Malignidad

El uso de agentes inmunosupresores, incluyendo Timoglobulina podrá aumentar la incidencia de malignidades, incluyendo linfoma o trastornos linfoproliferativos (que podrán ser viralmente mediados). Estos eventos algunas veces han estado asociados con resultado fatal.

Consideraciones Especiales de la Infusión con Timoglobulina

Como con cualquier infusión, las reacciones en el sitio de la infusión pueden ocurrir y podrán incluir dolor, inflamación y eritema.

La vía de administración recomendada de Timoglobulina es la infusión intravenosa utilizando una vena de flujo alto, pero puede administrarse a través de una vena periférica. Cuando se administra Timoglobulina a través de una vena periférica, el

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



uso concomitante de heparina e hidrocortisona en una solución de infusión de cloruro de sodio al 0.9% podrá minimizar el potencial de tromboflebitis superficial y trombosis de vena profunda. La combinación de Timoglobulina, heparina e hidrocortisona en una infusión de solución de dextrosa se ha observado que se precipita y no se recomienda.

Inmunizaciones

La seguridad de la inmunización con vacunas vivas atenuadas luego de terapia con Timoglobulina no se ha estudiado, por tanto, la inmunización con vacunas vivas atenuadas no se recomienda en pacientes que han recibido recientemente Timoglobulina.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia se utiliza cuando es pertinente:

Muy comunes > 10%, Comunes > 1 y <10%, No comunes >0.1 y <1% Raras > 0.01 y <0.1%; muy raras <0.01%. No conocidas (no se pueden estimar de los datos existentes)

Infecciones e infestaciones

- Infección (incluyendo la reactivación de la infección)
 - Septicemia
- (Ver ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES – Reacción mediadas inmunes)
- Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)
- Trastorno linfoproliferativo
 - Linfomas (Los cuales pueden estar mediados viralmente)
 - Neoplasias malignas (Tumores sólidos) (Ver PRECAUCIONES – Malignidad)

Trastornos de la sangre y el sistema linfático

- Neutropenia febril
- Coagulopatía intravascular diseminada
- Coagulopatía

Trastornos del sistema inmune

- Síndrome de liberación de citocinas (SLCS)

Los informes posteriores a la comercialización de SLCS severos que se han asociado con la disfunción cardiorrespiratoria (incluyendo hipotensión, síndrome de dificultad

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



respiratoria aguda [ARDS], edema pulmonar, infarto de miocardio, taquicardia y/o muerte).

- **Reacción anafiláctica**
- **Enfermedad del suero (incluyendo reacciones como fiebre, erupción cutánea, urticaria, artralgia y/o mialgia).** La enfermedad del suero tiende a ocurrir de 5 a 15 días después del inicio de la terapia con Timoglobulina. Los síntomas suelen ser auto-limitados o se resuelven rápidamente con el tratamiento con corticosteroides.

Trastornos hepatobiliares

- **Transaminasas elevadas**

Durante la administración de Timoglobulina también se reportaron elevaciones reversibles transitorias en las transaminasas sin signos o síntomas clínicos.

- **Lesión hepatocelular**
- **Hepatotoxicidad**
- **Insuficiencia hepática (Se han reportado casos secundarios a la hepatitis alérgica y reactivación de la hepatitis en pacientes con enfermedad hematológica y/o trasplantes de células madre como factores de desviación).**

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

- **Reacciones relacionadas con la infusión (Reacciones asociadas con la Infusión (RAI))**

Manifestaciones clínicas de la IAR han incluido algunos de los siguientes signos y síntomas: fiebre, escalofríos/rigidez, disnea, náuseas/vómitos, diarrea, hipotensión o hipertensión, malestar, erupción cutánea, urticaria, y/o dolor de cabeza.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema posológico depende de la indicación propuesta, del régimen de administración y de la posible asociación con otros inmunosupresores. Las

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



siguientes recomendaciones pueden servir de referencia. Se puede interrumpir el tratamiento sin reducción progresiva de la dosis.

- Inmunosupresión en trasplante:

• Prevención del rechazo agudo de injertos:

1 a 1,5 mg/kg/día durante 2 a 9 días luego del trasplante renal, pancreático o hepático y durante 2 a 5 días luego del trasplante de corazón, correspondiente a una dosis acumulativa de 2 a 7,5 mg/kg en caso de trasplante cardíaco y de 2 a 13,5 mg/kg para otros órganos.

• Tratamiento del rechazo agudo de injertos:

1,5 mg/kg/día durante 3 a 14 días, correspondiente a una dosis acumulativa de 4,5 a 21 mg/kg.

-Prevención de la enfermedad injerto contra huésped aguda y crónica:

En caso de trasplante de injertos (médula ósea o células madre hematopoyéticas de sangre periférica) procedentes de donantes relacionados no HLA idénticos o de donantes no relacionados HLA idénticos, se recomienda en pacientes adultos administrar Timoglobulina como tratamiento preliminar a razón de 2,5 mg/kg/día desde el día -4 hasta el día -2 o -1, correspondiente a una dosis acumulativa de 7,5 a 10 mg/kg.

-Tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped aguda corticorresistente:

La posología debe definirse en función de cada caso. Normalmente está comprendida entre 2 y 5 mg/kg/día durante 5 días.

-Tratamiento de aplasia medular:

2,5 a 3,5 mg/kg/día durante 5 días consecutivos, correspondiente a una dosis acumulativa de 12,5 a 17,5 mg/kg.

La indicación de este medicamento en la aplasia medular no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

Ajustes de la dosis

Se han observado trombocitopenia y/o leucopenia (particularmente linfopenia y neutropenia) que son reversibles después de ajustar la dosis. Cuando la trombocitopenia y/o leucopenia no formen parte de la enfermedad subyacente o no

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



estén asociadas a la enfermedad para la que se administra Timoglobulina, se sugieren las siguientes reducciones de la dosis:

- Se debe considerar la reducción de la dosis si el recuento de plaquetas está entre 50.000 y 75.000 células/mm³ o si el recuento de leucocitos está entre 2.000 y 3.000 células/mm³;
- Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Timoglobulina si se produce trombocitopenia severa y persistente (<50.000 células/mm³) o si aparece leucopenia (<2.000 células/mm³).

Administración

La Inmunoglobulina de conejo antitimocítica humana se administra habitualmente como parte de un protocolo terapéutico en combinación con varios agentes inmunosupresores.

Se deben administrar las dosis necesarias de corticoides y antihistamínicos intravenosos antes de la infusión de Inmunoglobulina de conejo antitimocítica humana

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente. Infundir lentamente en una vena de gran calibre. Adaptar la velocidad de infusión de manera que la duración total de la infusión no sea inferior a 4 horas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.4.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto CCDS V1 + v02 LRC del 16-julio-2015 y la información para prescribir CCDS V1 + v02 LRC del 16-julio-2015 allegados mediante radicado No. 20201185298.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto TIMOGLOBULINA se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el

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



mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.15. PROLIA®

Expediente : 20028103
Radicado : 20211223824
Fecha : 25/10/2021
Interesado : Amgen Manufacturing Limited

Composición:

Cada ml contiene 60 mg de Denosumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Osteoporosis postmenopáusica: Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. En mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, Prolia incrementa la densidad mineral ósea (DMO) y reduce la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal: Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario no metastásico.

Osteoporosis en hombres: Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en hombres.

Contraindicaciones:

Hipocalcemia.

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia.

Embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

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



Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes bajo tratamiento con Prolia.

Se debe corregir la hipocalcemia a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D antes de iniciar la terapia. En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia, se recomienda instituir una vigilancia de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento.

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas (predominantemente celulitis) que conduzcan a hospitalización. Estos eventos fueron reportados más frecuentemente en el grupo tratado con denosumab (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. ONM fue reportada raramente en pacientes con osteoporosis recibiendo 60 mg cada 6 meses.

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para ONM en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONM puede incrementar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONM en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual riesgo/beneficio debe ser el criterio clínico seguido por el médico tratante.

A los pacientes en quienes se sospeche tengan o desarrollen ONM mientras están bajo tratamiento con Prolia deben recibir atención por un odontólogo o un cirujano dental. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONM durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento, tomando en consideración la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

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



Se ha reportado osteonecrosis del conducto auditivo externo con denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y quimioterapia y/o factores de riesgo localizados, tales como infección o trauma. Debe considerarse la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab, quienes presenten síntomas en el oído incluyendo infecciones crónicas del oído.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en las regiones subtrocantérica y de la diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones).

Estos eventos también han ocurrido sin terapia antirresortiva. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingle. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Después de interrumpir el tratamiento con Prolia pueden presentarse fracturas vertebrales múltiples (FVM), especialmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Se debe recomendar a los pacientes no interrumpir la terapia con Prolia sin asesoría médica. Antes de interrumpir el tratamiento con Prolia debe evaluarse el riesgo/beneficio para cada paciente.

Si el tratamiento con Prolia se interrumpe, deberá considerarse la transición a una terapia antirresortiva alternativa.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

A continuación, se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según MedDRA, así como por frecuencia. Se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común ≥ 1 en 10
Común ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común ≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Rara ≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000

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



Muy Rara < 1/10.000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Clase de sistema de órganos	Término preferente de la reacción adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Infecciones e infestaciones	Infecciones cutáneas ^a que requieren hospitalización	Poco común	Los pacientes que reciben Prolia pueden desarrollar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que conducen a la hospitalización. Las infecciones cutáneas que conducen a la hospitalización se notificaron en 0,1% (3 de 4.041) de mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que reciben placebo en comparación con 0,4% (16 de 4.050) de mujeres que reciben Prolia. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas serias fueron similares en los grupos con placebo (0,6%, 5 de 845) y con Prolia (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y de próstata.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipocalcemia	Rara	Prolia está contraindicado en pacientes con hipocalcemia. La hipocalcemia se debe corregir antes de iniciar la terapia con denosumab. En pacientes con predisposición a desarrollar hipocalcemia, se recomienda el control clínico de los niveles de calcio durante el tratamiento, especialmente en las primeras semanas de inicio de la terapia. La ingesta adecuada de calcio y de vitamina D es importante en todos los pacientes. En dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, aproximadamente 0,05% (2 de 4.050) de las pacientes tuvieron disminuciones de los niveles séricos de calcio (menos de 1,88 mmol/L) después de la administración de Prolia. Las disminuciones de los niveles séricos de calcio (menos de 1,88 mmol/L) no se notificaron en ninguno de los dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que
--	--------------	------	---

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



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

			recibieron terapia de ablación hormonal, o en los estudios de fase III controlados con placebo en hombres con osteoporosis. Los síntomas de la hipocalcemia en los estudios clínicos con denosumab incluyeron parestesias o rigidez muscular, fasciculaciones, espasmos y calambres musculares. En los estudios clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o que reciben diálisis estuvieron en un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en la ausencia de aporte complementario de calcio. La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciben diálisis.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eccema ^b	Común	

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos musculoesque- léticos y del tejido conectivo	Dolor en las extremidades	Muy común	
	Osteonecrosis de la mandíbula	Rara	La ONM ha sido reportada raramente, en 16 pacientes, en estudios clínicos en pacientes con osteoporosis y con cáncer de mama o próstata que reciben ablación hormonal, incluido un total de 23.148 pacientes (véase sección Advertencias y precauciones). Trece de estos casos de ONM se presentaron en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis durante la extensión del estudio clínico de fase III después del tratamiento con Prolia hasta por 10 años (0,3%; < 0,1 eventos por 100 pacientes-año). El riesgo de ONM parece aumentar con la duración de la exposición a Prolia. El inicio del tratamiento / ciclo de tratamiento nuevo se debe retrasar en pacientes con lesiones abiertas de tejidos blandos, que no han resuelto, ubicadas en la cavidad oral. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva y una valoración individual de riesgo/beneficio antes del

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



			tratamiento con Prolia en pacientes con factores de riesgo concomitantes. Los siguientes factores de riesgo se deben tener en cuenta cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM: - potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para compuestos altamente potentes), vía de administración (mayor riesgo para administración parenteral) y dosis acumulada de la terapia de resorción ósea. - cáncer, condiciones comórbidas (p.ej., anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo, terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia para la cabeza y el cuello. - higiene oral deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos, p.ej., extracciones dentarias.
--	--	--	--

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	Fractura femoral atípica	Rara	Se han notificado fracturas femorales atípicas en pacientes que reciben Prolia (véase sección Advertencias y precauciones). Las fracturas femorales atípicas se pueden presentar con poco o ningún trauma en las regiones subtrocantéricas y diafisarias del fémur. Hallazgos de radiología específicos caracterizan estos eventos. Las fracturas femorales atípicas también se han notificado en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p.ej., bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también se
--	--------------------------	------	---

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



			han presentado sin terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con los bifosfonatos son, por lo general, bilaterales; por lo tanto, el fémur contralateral se debe examinar en los pacientes tratados con Prolia que han sufrido una fractura de la diáfisis femoral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con Prolia en los pacientes con sospecha de fractura del fémur atípica dependiendo del análisis del paciente con base en una evaluación de riesgo/beneficio individual.
	Fracturas vertebrales múltiples después de interrupción del tratamiento con Prolia ^c	Poco común	

^a predominantemente celulitis.

^b incluye dermatitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis por contacto.

^c específicamente en personas con antecedentes de fractura vertebral.

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



Datos poscomercialización

Clase de sistema de órganos	Término preferente de la reacción adversa	Frecuencia	Naturaleza/Severidad/Seriedad
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad ^a	Rara	En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, incluidos rash, urticaria, tumefacción facial, eritema, y reacciones anafilácticas en pacientes que reciben Prolia.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipocalcemia sintomática severa ^b	Rara	En el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática grave, principalmente en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que reciben Prolia, la mayoría de los casos se presentan en las primeras semanas de inicio de la terapia. Ejemplos de las manifestaciones clínicas de la hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor musculoesquelético ^c	Muy común	Se ha notificado dolor musculoesquelético, incluidos casos graves, en pacientes que reciben Prolia en el contexto posterior a la comercialización.

	Osteonecrosis del conducto auditivo externo ^d	No conocida	
Trastornos de la piel y tejidos blandos	Alopecia	Común	
	Erupción liquenoide medicamentosa	Poco común	En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p.ej., reacciones similares al liquen plano).

^a incluye rash, urticaria, tumefacción facial, eritema y reacciones anafilácticas.

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



^b reportada en pacientes con mayor riesgo de hipocalcemia recibiendo Prolia.

^c incluye casos severos.

^d ver Advertencias y precauciones

Interacciones:

Prolia (60 mg subcutáneamente) no afectó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), indicando que no debería afectar la farmacocinética de fármacos metabolizados por esta enzima.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración

Administración

La administración debe realizarse por un individuo que haya sido capacitado adecuadamente en cuanto a técnicas de inyección.

Dosis

La dosis recomendada de Prolia consiste en una sola inyección subcutánea de 60 mg, administrada una vez cada 6 meses. Los pacientes deberían recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento.

Poblaciones

Niños

Prolia no se recomienda en pacientes pediátricos, ya que aún no se han establecido los perfiles de seguridad y eficacia de Prolia en el grupo de edad pediátrica. En estudios realizados en animales, la inhibición del ligando RANK/RANK (RANKL), con un constructo de osteoprotegerina enlazada a Fc (OPG-Fc), se ha relacionado con la inhibición del crecimiento óseo y la falta de erupción de dientes (véase Datos preclínicos de seguridad). Por lo tanto, el tratamiento con denosumab podría afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisarias abiertas y podría inhibir la erupción de los dientes.

Pacientes de edad avanzada

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



De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación (véase Poblaciones de pacientes especiales).

Insuficiencia renal

De acuerdo con los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o sometidos a diálisis se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis.

Insuficiencia hepática

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de Prolia en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3 de enero de 2019 allegado mediante radicado No. 20211223824
- Información para Prescribir versión 3 de enero de 2019 allegado mediante radicado No. 20211223824

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que de acuerdo con la información aportada en el PSUR debe incluir en el apartado de reacciones adversas (reporte postmercadeo) lo siguiente:

- **Vasculitis:** por ejemplo: Vasculitis ANCA positiva, Vasculitis leucocitoclástica.
- **Síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).**

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la versión 11 del PGR del producto PROLIA, el interesado debe:

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



Justificar la exclusión de los riesgos - Complicaciones en la curación de fracturas, Eventos Cardiovasculares, Neoplasias, Osteonecrosis fuera de la mandíbula incluyendo conducto auditivo externo - de las especificaciones de seguridad relacionadas con el producto Prolia (denosumab)

Finalmente, la Sala recomienda al interesado ajustar el inserto y la información para prescribir con la información anterior.

3.6.16. HYQVIA 100 MG/ML

Expediente : 20091369
Radicado : 20211224308
Fecha : 25/10/2021
Interesado : Baxalta Colombia S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 100 mg de Inmunoglobulina Humana Normal

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) con:

Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos

Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.

*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.

Contraindicaciones:

HyQvia no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Hipersensibilidad al principio activo (IgG) o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a las inmunoglobulinas humanas, especialmente en casos muy raros de déficit de IgA cuando el paciente tiene anticuerpos frente a la IgA

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



Hipersensibilidad sistémica conocida a la hialuronidasa o la hialuronidasa humana recombinante.

Precauciones y advertencias:

Si HyQvia se administra por accidente en un vaso sanguíneo, los pacientes podrían sufrir un shock.

Se debe respetar la velocidad de perfusión recomendada. Durante el periodo de perfusión, se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, particularmente en pacientes que inician el tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden aparecer de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

o Perfundiendo primero el producto lentamente

o Asegurándose de que se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de perfusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la perfusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera perfusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

Cuando el tratamiento se administre en casa, debe haber otra persona responsable que pueda tratar las reacciones adversas o solicitar ayuda en caso de que ocurra una reacción adversa grave. Los pacientes que se administren el tratamiento en casa y/o sus cuidadores deben ser formados para detectar los primeros signos de reacción de hipersensibilidad.

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpirse la perfusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la perfusión y someter al paciente a un tratamiento para el shock.

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



No se observaron cambios crónicos en la piel en los ensayos clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el lugar de perfusión y dure más de unos pocos días.

Hipersensibilidad a IG 10%:

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Puede ocurrir específicamente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgG solo deben tratarse con HyQvia si se les somete a un seguimiento médico exhaustivo.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

- Si un paciente tiene un riesgo alto de sufrir reacciones alérgicas, el medicamento solo se debe administrar cuando haya un tratamiento de apoyo disponible para las reacciones potencialmente mortales.
- Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de anafilaxia / hipersensibilidad (urticaria, prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión).
- Según la gravedad de la reacción asociada y la práctica clínica, la premedicación puede prevenir este tipo de reacciones.
- Si hay antecedentes conocidos de anafilaxia o hipersensibilidad grave a la inmunoglobulina humana, debe anotarse en la historia clínica del paciente.

Hipersensibilidad a la hialuronidasa humana recombinante:

Cualquier sospecha de reacción alérgica o de tipo anafiláctico que se produzca tras la administración de hialuronidasa humana recombinante requiere la interrupción inmediata de la perfusión y, si fuera necesario, debe administrarse tratamiento médico estándar.

Inmunogenicidad de la hialuronidasa humana recombinante:

Se han notificado casos de producción de anticuerpos no neutralizantes contra la hialuronidasa humana recombinante en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la PH20 endógena, que se expresa en los testículos, el epidídimo y el semen de los varones adultos. Se desconoce si estos anticuerpos pueden tener importancia clínica en los seres humanos.

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



Tromboembolia:

Se han asociado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de utilizar inmunoglobulinas. Se debe actuar con precaución con los pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad. La trombosis también puede producirse, aunque no existan factores de riesgo conocidos.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecieran.

Anemia hemolítica:

Los medicamentos que contienen inmunoglobulina contienen anticuerpos contra los grupos sanguíneos (por ejemplo, A, B, D) que pueden actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos se unen a los epítomos de los glóbulos rojos (que pueden detectarse con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa [DAT, (prueba de Coombs)]) y, en raras ocasiones, pueden causar una hemólisis. Los pacientes que reciben inmunoglobulina deben ser controlados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Insuficiencia renal aguda: Se han notificado reacciones adversas renales graves en pacientes que recibieron tratamiento intravenoso con inmunoglobulina, especialmente con aquellos productos que contienen sacarosa (HyQvia no contiene sacarosa).

Síndrome de meningitis aséptica (SMA):

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y subcutánea; los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina. Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos. La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede provocar la remisión del AMS en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de

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



células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en dosis altas (2 g/kg). Según los datos recogidos tras la comercialización, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

Información importante sobre algunos de los componentes de HyQvia:

Este medicamento no contiene azúcares.

La IG 10% contiene trazas de sodio. La hialuronidasa humana recombinante contiene 4,03 mg de sodio por ml, con una dosis máxima diaria de aproximadamente 120 mg. Esto se debe tener en cuenta en los pacientes con dietas pobres en sodio.

Interferencia con pruebas serológicas:

Después de la perfusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de superficie eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

Las perfusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de Beta-D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la perfusión del medicamento.

Agentes transmisibles:

La inmunoglobulina humana normal y la albúmina sérica humana (estabilizante de la hialuronidasa humana recombinante) se producen a partir del plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto

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



también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral.

Trazabilidad:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe dejar constancia de forma clara del nombre y el número de lote del producto administrado.

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia fueron reacciones locales. Las RA adversas sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.

Inmunoglobulina humana normal

Las reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda pueden aparecer de forma ocasional.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Con la inmunoglobulina humana normal se han observado casos de meningitis aséptica transitoria, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda.

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



Reacciones locales en los lugares de perfusión: se pueden producir con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupción cutánea.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración IV y SC de productos de inmunoglobulina.

Hialuronidasa humana recombinante

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia post-comercialización de la hialuronidasa humana recombinante en formulaciones similares administradas por vía subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o de fluidos administrados por vía subcutánea han sido reacciones locales leves en el lugar de la perfusión, como eritema y dolor. Se han notificado de forma más frecuente casos de edema asociados con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la hialuronidasa humana recombinante

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un ensayo pivotal desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la hialuronidasa humana recombinante (rHuPH20) al menos una vez durante el ensayo clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la hialuronidasa humana recombinante. No se ha podido demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la hialuronidasa humana recombinante.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con EIP que recibieron 3.202 perfusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con el sistema MedDRA de clasificación de órganos (SOC y nivel de término preferido).

Las frecuencias por perfusión se han evaluado mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
<u>Clasificación de Órganos del Sistema MedDra (SOC)</u>	<u>Muy frecuentes</u> (≥1/10)	<u>Frecuentes</u> (≥1/100 a <1/10)	<u>Poco frecuentes</u> (≥1/1.000 a <1/100)	<u>Raras</u> (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos gastrointestinales		Vómitos, náuseas, dolor abdominal (incluidos dolor y dolor a la palpación en la zona superior e inferior del abdomen), diarrea	Distensión abdominal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones locales (total) ^a : dolor en el lugar de perfusión (incluidos malestar, dolor a la palpación y dolor inguinal)	Reacciones locales (total): Eritema en el lugar de perfusión, hinchazón en el lugar de perfusión (incluidos hinchazón local y edema), prurito en el lugar de perfusión (incluido, prurito vulvovaginal) Pirexia, trastornos asténicos (incluidos astenia, fatiga, letargia y malestar general)	Reacciones locales (total): Cambio de color en el lugar de perfusión, contusión en el lugar de perfusión (incluidos hematoma, hemorragia), masa en el lugar de perfusión (incluidos nódulos), calor en el lugar de perfusión, induración del lugar de perfusión, edema gravitacional/hinchazón genital ^b (incluidos edema genital e hinchazón escrotal y tumefacción vulvovaginal) Edema (incluido edema periférico, hinchazón), escalofrío, hiperhidrosis	Sensación de ardor
Exploraciones complementarias			Prueba de Coombs directa positiva	

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



Frecuencia de las reacciones adversas (RA) con HyQvia				
<u>Clasificación de Órganos del Sistema MedDra (SOC)</u>	<u>Muy frecuentes</u> ($\geq 1/10$)	<u>Frecuentes</u> ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	<u>Poco frecuentes</u> ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	<u>Raras</u> ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor torácico musculoesquelético	Artralgia, dolor de espalda, dolor en una extremidad	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea	Migraña, mareo	Parestesia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Eritema, erupción (incluida eritematosa, papular, maculopapular), prurito, urticaria	
Trastornos vasculares			Hipertensión, aumento de la presión arterial	
Trastornos renales y urinarios				Hemosiderinuria

^a Las siguientes RA no se incluyen en la tabla, pero se han incluido en el cálculo de la frecuencia de las reacciones locales: sensación de calor, parestesia en el lugar de perfusión.

^b El edema gravitacional/hinchazón genital se observó tras la administración en los cuadrantes abdominales inferiores.

Además de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos, se han notificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia posterior a la comercialización (la frecuencia de estas reacciones es: frecuencia no conocida [no puede estimarse a partir de los datos disponibles]):

Infecciones e infestaciones: meningitis aséptica

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: enfermedad de tipo gripal, pérdida en el lugar de perfusión.

Además de las reacciones adversas anteriormente enumeradas, se han notificado las siguientes reacciones adversas adicionales para los productos de inmunoglobulina administrados por vía subcutánea:

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



Shock anafiláctico, reacción anafiláctica/anafilactoide, temblor, taquicardia, hipotensión, rubefacción, palidez, frialdad periférica, disnea, parestesia oral, hinchazón de cara, dermatitis alérgica, rigidez musculoesquelética, urticaria en la zona de inyección, erupción en el área de inyección, alanina aminotransferasa elevada.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones locales observadas durante el estudio clínico pivotal incluyeron hinchazón leve (presente en la mayoría de las perfusiones) debido a la gran cantidad de volúmenes perfundidos, pero en general ésta no se consideró una reacción adversa a menos que causara malestar. Solo dos casos de reacciones adversas locales fueron graves: dolor en el lugar de perfusión e inflamación en la zona de perfusión. Hubo dos casos de edema genital transitorio, uno considerado grave, que surgió debido a la difusión del medicamento desde el lugar de perfusión en el abdomen. No se observaron cambios en la piel que no se resolvieran durante el estudio clínico.

Población pediátrica

Los resultados de estudios clínicos indican perfiles de seguridad similares en los adultos y la población pediátrica, incluidas la naturaleza, la frecuencia, la gravedad y la reversibilidad de las reacciones adversas.

Interacciones:

Vacunas de virus vivos atenuados:

La administración de inmunoglobulina puede alterar la eficacia de las vacunas de virus vivos atenuados, como sarampión, rubeola, paperas y varicela, durante un periodo de, al menos, 6 semanas y hasta 3 meses. Tras la administración de este medicamento, debe pasar un intervalo de 3 meses antes de vacunar con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso del sarampión, esta interacción puede llegar hasta 1 año. Por tanto, a los pacientes vacunados frente al sarampión se les debe comprobar el estado de los anticuerpos.

Población pediátrica:

Las interacciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

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.

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



Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La terapia de sustitución debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología

La dosis y la pauta posológica dependen de la indicación.

Terapia de sustitución

El medicamento debe administrarse por vía subcutánea.

En la terapia de sustitución puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética y de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir ajustes en pacientes con déficit de peso o con sobrepeso. Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía.

Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina

La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/l es del orden de 0,4-0,8 g/kg de peso corporal por mes. El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

Las concentraciones mínimas se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar unas concentraciones mínimas mayores (> 6 g/l).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras perfusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis 1 a la semana a una dosis cada 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de IG 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc, según los intervalos de tratamiento establecidos con HyQvia.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía intravenosa

Para los pacientes que cambian directamente de la administración intravenosa de inmunoglobulina o que han recibido una dosis intravenosa previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con la inmunoglobulina intravenosa. Si los pacientes siguieron previamente una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

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



Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina administrada por vía subcutánea

Para los pacientes que estén recibiendo actualmente inmunoglobulina por vía subcutánea, la dosis inicial de HyQvia será la misma que para el tratamiento subcutáneo, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera perfusión de HyQvia debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

Inmunodeficiencias secundarias

La dosis recomendada es 0,2 a 0,4 g/kg cada tres a cuatro semanas.

Los niveles valle de IgG deben medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección. La dosis debe ajustarse según necesidad para lograr una protección óptima contra la infección; puede necesitarse un aumento en los pacientes que presentan infecciones persistentes; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Población pediátrica

La posología en los niños y adolescentes (0-18 años) no es diferente de la de los adultos, ya que se determina para cada indicación según el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica de la enfermedad anteriormente mencionada.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 3 allegado mediante radicado No. 20211224308
- Información para Prescribir versión 3 allegado mediante radicado No. 20211224308
- Declaración sucinta versión 3 allegado mediante radicado No. 20211224308

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

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



3.6.17. HERCEPTIN® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 440 MG

Expediente: 19903070
Radicado: 20201236838 / 20211226768
Fecha: 27/10/2021
Interesado: Productos Roche S.A.

Composición:

Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene Trastuzumab 44mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión 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)

Herceptin 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 Herceptin, 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

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



Herceptin 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:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

El tratamiento con Herceptin 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

Tras la administración de Herceptin 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 Herceptin se encuentran las siguientes: 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 se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la 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 a la infusión mortal. Por ello hay que tratar a estos pacientes con extrema precaución, sopesando en cada caso los riesgos y los posibles beneficios.

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



Reacciones pulmonares

Se han descrito eventos pulmonares graves con el uso de Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. 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 [5, 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 la 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 Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin 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 el fallecimiento. 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 FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. 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

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



su finalización, hasta que hayan transcurrido 24 meses desde la última administración de Herceptin.

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 de Herceptin 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 ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a 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 Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, 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 bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin 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 Herceptin. 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 Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin como tratamiento adyuvante del cáncer de mama a las pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina de pecho que

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



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 las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin 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/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin 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

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



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 Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se han descrito en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros quimioterápicos y con radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre un evento adverso y un fármaco en particular o la radioterapia.

Las categorías de frecuencia correspondientes a cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Infección del tracto	Frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Herceptin en ensayos clínicos

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
	Choque anafiláctico	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Disminución de la fracción de eyección	Muy frecuente
	Taquiarritmia supraventricular ^{†1}	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) *	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones [†]	Muy Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco Frecuente
	Disminución de la presión arterial,	Muy frecuente
	Elevación de la presión arterial	Muy frecuente
	Ritmo cardíaco irregular	Muy frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ^{†1}	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea [†]	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural [†]	Frecuente

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos gastrointestinales	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Inflamación de labios	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Trastorno ungueal	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Inflamación de la cara	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias	Muy frecuente
	Mialgias	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas seudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente

	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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





No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro- doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Consideraciones generales

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas (v.2.6.1 Reacciones adversas / Ensayos clínicos).

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



Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcylla (trastuzumab emtansina).

Herceptin I.V., no debe usarse para la administración s.c., sino que se administrará en infusión i.v.

No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida. Esquema de administración semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin I.V. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin I.V. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Esquema alternativo de administración cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin I.V. 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 anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosis omitidas Herceptin I.V.:

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. 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 de Herceptin I.V. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin I.V. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; esquema cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

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.

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



2021012134 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.6.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Version CDS 20.0 Octubre 2019 allegado mediante radicado No. 20201236838
- Información para prescribir Version CDS 20.0 Octubre 2019 allegado mediante radicado No. 20201236838

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.6.4., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial con polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable contiene Trastuzumab 44mg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para infusión

Indicaciones:

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin está indicado para el tratamiento de pacientes con CMM con sobreexpresión 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 aromataasa para el tratamiento de pacientes con CMM con receptores hormonales.

Cáncer de mama precoz (CMP)

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



Herceptin 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 Herceptin, 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

Herceptin 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:

Herceptin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al trastuzumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto administrado debe ser claramente registrado (o declarado) en el archivo del paciente.

El tratamiento con Herceptin 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

Tras la administración de Herceptin 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.

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



Entre las RRI y las RRA graves que se han notificado con la administración de Herceptin se encuentran las siguientes: 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 se puede reanudar cuando remitan los síntomas. Estos pueden tratarse con un analgésico y antipirético, como la meperidina (petidina) o el paracetamol, o con un antihistamínico, como la 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 a la infusión mortal. 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 Herceptin por vía i.v. después de la comercialización. 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 [5, 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 la 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 Herceptin a estos pacientes

Disfunción cardíaca

Los pacientes tratados con Herceptin pueden tener mayor riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) (clase II-IV de la clasificación de la New York Heart Association [NYHA]) o una disfunción cardíaca asintomática. Estos eventos se han observado en pacientes tratados con Herceptin 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 el fallecimiento. 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).

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



Las simulaciones del modelo FC poblacional indican que trastuzumab puede persistir en la circulación hasta 7 meses después de suspender el tratamiento con Herceptin i.v. o Herceptin s.c. Los pacientes que reciben antraciclinas tras interrumpir el tratamiento con Herceptin posiblemente tienen también un mayor riesgo de disfunción cardíaca.

En la medida de lo posible, los médicos evitarán la terapia con antraciclinas hasta 7 meses después de concluida la administración de Herceptin. Si se utilizan antraciclinas, se controlará estrechamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes aptos para el tratamiento con Herceptin, sobre todo los que hayan recibido previamente alguna antraciclina, deben someterse a una evaluación cardíaca inicial que comprenda la anamnesis y la exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma o ventriculografía isotópica (MUGA). El seguimiento clínico puede facilitar la identificación de los pacientes que desarrollen una disfunción cardíaca, incluidos los signos y síntomas de ICC. 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 Herceptin.

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 de Herceptin 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 ICC importante desde el punto de vista clínico, se planteará decididamente la suspensión de Herceptin, a no ser que se considere que los beneficios superan a 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 Herceptin.

No se ha estudiado prospectivamente la seguridad de la reanudación o la continuación del tratamiento con Herceptin en pacientes que hayan sufrido una disfunción cardíaca. Si durante el tratamiento con Herceptin desarrolla el paciente una insuficiencia cardíaca sintomática, se debe administrar el tratamiento habitual para esta afección. En los ensayos clínicos fundamentales, 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 bloqueante de los receptores de la angiotensina y un bloqueante adrenérgico β . La mayoría de los

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



pacientes con síntomas cardíacos que mostraban signos del beneficio clínico de Herceptin prosiguieron el tratamiento sin sufrir nuevos eventos cardíacos clínicos.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Herceptin 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 Herceptin. 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 Herceptin, o durante más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Se excluyó de los estudios clínicos con Herceptin 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 las pacientes con hipertensión arterial controlada con la medicación habitual) o derrame pericárdico con efectos hemodinámicos.

Tratamiento adyuvante

Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin 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 Herceptin, y uso previo o concomitante de antihipertensores. En pacientes que recibieron Herceptin tras

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



concluir la quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunción cardíaca se asoció a una elevada dosis acumulada de antraciclinas administrada antes de comenzar el tratamiento con Herceptin y a un índice de masa corporal (IMC) alto (IMC >25 kg/m²).

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP aptas para recibir tratamiento neoadyuvante-adyuvante se usará Herceptin 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/m² (doxorubicina) o 360 mg/m² (epirubicina).

Si la paciente ha recibido concomitantemente antraciclinas en dosis bajas y Herceptin 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 Herceptin a un paciente con hipersensibilidad conocida al alcohol bencílico, se debe reconstituir con agua para inyectables y utilizar una sola dosis por vial de Herceptin. Se desechará el contenido que no se haya utilizado. El agua estéril para inyectables, utilizada para reconstituir los viales monodosis de 150 mg, no contiene alcohol bencílico.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

En la tabla 1 se resumen las reacciones adversas que se han descrito en asociación con el uso de Herceptin en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos fundamentales. Todos los términos incluidos se basan en el porcentaje más alto observado en los ensayos clínicos fundamentales.

Dado que Herceptin se utiliza habitualmente con otros quimioterápicos y con radioterapia, a menudo es difícil constatar si existe una relación causal entre un evento adverso y un fármaco en particular o la radioterapia.

Las categorías de frecuencia correspondientes a cada una de las reacciones adversas se asignan según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy

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



rara (<1/10 000), de frecuencia desconocida (no puede calcularse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clase de órganos y sistemas	Reacción adversa*	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Rinofaringitis	Muy frecuente
	Infección	Muy frecuente
	Gripe	Frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección de las vías	Frecuente
	Infección del tracto	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Neutropenia febril	Muy frecuente

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas notificadas en pacientes tratados con Herceptin en ensayos clínicos

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

	Disminución de la cifra de leucocitos/leucopenia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy Frecuente
Trastornos del sistema Inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
	Choque anafiláctico	Rara
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución de peso	Muy frecuente
	Aumento de peso	Muy frecuente
	Disminución del apetito	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Depresión	Frecuente
	Ansiedad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Hipoestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Aumento de la lagrimación	Muy frecuente
	Conjuntivitis	Muy frecuente
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	Disminución de la fracción de eyección	Muy frecuente
	Taquiarritmia supraventricular ^{†1}	Frecuente
	Insuficiencia cardíaca (congestiva) *	Frecuente
	Miocardopatía	Frecuente
	Palpitaciones [†]	Muy Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco Frecuente
	Disminución de la presión arterial,	Muy frecuente
	Elevación de la presión arterial	Muy frecuente
	Ritmo cardíaco irregular	Muy frecuente
Trastornos vasculares	Linfedema	Muy frecuente
	Sofocos	Muy frecuente
	Hipotensión arterial ^{†1}	Frecuente
	Hipertensión arterial	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea [†]	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Dolor bucofaríngeo	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	Asma	Frecuente
	Trastorno pulmonar	Frecuente
	Derrame pleural [†]	Frecuente

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

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





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Trastornos gastrointestinales	Neumonía	Frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	Sibilancias	Poco frecuente
	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Inflamación de labios	Muy frecuente
Trastornos hepato biliares	Daño hepatocelular	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Exantema	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Trastorno ungueal	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Sequedad de la piel	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Exantema maculopapuloso	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
	Inflamación de la cara	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgias	Muy frecuente
	Mialgias	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas seudogripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión o la administración	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Pirexia	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente

	Inflamación de mucosas	Muy frecuente
	Edema	Frecuente
	Dolor en el lugar de inyección**	Frecuente
	Malestar general	Frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Toxicidad ungueal	Muy frecuente

Interacciones:

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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





No se ha realizado en el ser humano ningún estudio formal de interacciones farmacológicas con Herceptin. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre Herceptin y la medicación concomitante utilizada en ensayos clínicos.

En estudios en los que se administró Herceptin en combinación con docetaxel, carboplatino o anastrozol, la farmacocinética de estos fármacos no se vio alterada, y tampoco la farmacocinética de trastuzumab.

Las concentraciones de paclitaxel y doxorubicina (así como la de sus metabolitos principales, 6- α hidroxil-paclitaxel [POH] y doxorubicinol [DOL]) no se alteraron en presencia de trastuzumab. Sin embargo, el trastuzumab puede elevar la exposición global de un metabolito de la doxorubicina, la 7-desoxi-13 dihidro- doxorubicinona (D7D). No están claras la bioactividad de D7D ni la repercusión clínica de la elevación de este metabolito. No se observaron cambios en las concentraciones de trastuzumab en presencia de paclitaxel y doxorubicina.

Los resultados de un subestudio de interacciones farmacológicas en el que se evaluó la farmacocinética (FC) de la capecitabina y el cisplatino usados con o sin trastuzumab indicaron que la exposición a los metabolitos bioactivos (por ejemplo: 5-FU) de la capecitabina no se vio afectada por la administración concomitante de cisplatino o de cisplatino más trastuzumab. No obstante, la propia capecitabina mostró una mayor concentración y una semivida más prolongada cuando se combinó con trastuzumab. Los datos también indican que en la farmacocinética del cisplatino no influyó el uso concomitante de capecitabina o de capecitabina más trastuzumab.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y grupo etario:

Consideraciones generales

Antes de iniciar el tratamiento con Herceptin es imprescindible analizar el estado respecto a HER2.

Herceptin debe ser administrado por un profesional sanitario calificado.

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación correcta (Herceptin I.V. o Herceptin S.C.), tal como se ha prescrito.

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



En el estudio MO22982 se investigó el cambio del tratamiento con la formulación i.v. de Herceptin por la formulación s.c., y viceversa, usando una pauta de administración cada 3 semanas (v.2.6.1 Reacciones adversas / Ensayos clínicos).

Para impedir errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Herceptin (trastuzumab) y no Kadcyra (trastuzumab emtansina).

Herceptin I.V., no debe usarse para la administración s.c., sino que se administrará en infusión i.v.

No se debe administrar en inyección I.V. lenta o rápida. Esquema de administración semanal:

Dosis de carga: La dosis de carga inicial recomendada de Herceptin I.V. es de 4 mg/kg, administrados en infusión I.V. durante 90 minutos.

Dosis posteriores: La dosis semanal recomendada de Herceptin I.V. es de 2 mg/kg. Si la dosis anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Esquema alternativo de administración cada 3 semanas:

Dosis inicial de carga de Herceptin I.V. 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 anterior se toleró bien, la siguiente puede administrarse en infusión de 30 minutos.

Dosis omitidas Herceptin I.V.:

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. 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 de Herceptin I.V. posteriores se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

Si el paciente ha omitido una dosis de Herceptin I.V. durante más de una semana, se le administrará una nueva dosis de carga de Herceptin I.V. en infusión de aproximadamente 90 minutos (pauta semanal: 4 mg/kg; esquema cada 3 semanas: 8 mg/kg) cuanto antes. Las dosis de mantenimiento de Herceptin I.V. posteriores (pauta semanal: 2 mg/kg; pauta cada 3 semanas: 6 mg/kg) se administrarán 7 días o 21 días después, dependiendo de si se está utilizando una pauta de administración 1 vez por semana o cada 3 semanas, respectivamente.

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



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión CDS 20.0 Octubre 2019 y la información para prescribir Versión CDS 20.0 Octubre 2019 allegados mediante radicado No. 20201236838.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.0 del producto HERCEPTIN ® POLVO LIOFILIZADO PARA INFUSION 440 MG. se considera que:

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

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

3.6.18. MENACTRA®

Expediente: 20012256
Radicado: 20201238650 / 20211228478
Fecha: 28/10/2021
Interesado: Sanofi Pasteur S.A

Composición:

Cada vial que contiene una dosis por 0,5ml contiene polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo A 4 mcg, polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo C 4 mcg, polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo 4 mcg, polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo W-135 4 mcg, proteína de toxoide diftérico 48 mcg.

Forma farmacéutica: solución inyectable

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



Indicaciones:

Menactra ®, la vacuna antimeningocócica polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide diftérico está indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de *Neisseria meningitidis*. Menactra está aprobada para ser utilizada en personas de 9 meses a 55 años de edad. Menactra no previene la enfermedad por *N meningitidis* serogrupo B.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de vacunas que contengan polisacáridos capsulares meningocócicos, toxoide diftérico o proteína CRM, o a cualquier componente de Menactra

Precauciones y advertencias

Síndrome de Guillain-Barré

Las personas a quienes se les diagnosticó previamente el síndrome de Guillain-Barré (SGB) pueden tener un riesgo mayor de SGB después de recibir Menactra. Para decidir administrar Menactra, deben tenerse en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

El SGB se ha reportado en una relación temporal luego de la administración de Menactra. El riesgo de SGB después de la vacuna Menactra se evaluó en un estudio retrospectivo de cohorte post- comercialización

Prevención y control de las reacciones alérgicas provocadas por la vacuna

Antes de la administración, el proveedor de atención médica debe revisar el historial de vacunación para detectar una posible sensibilidad a la vacuna y reacciones adversas relacionadas con la vacunación anterior para poder evaluar los riesgos y beneficios. La epinefrina y otros agentes adecuados que se utilizan para controlar las reacciones alérgicas urgentes deben estar disponibles de forma inmediata en caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda.

Trombocitopenia o trastornos hemorrágicos

No se ha evaluado Menactra en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. Al igual que con cualquier otra vacuna que se administra por vía intramuscular, debe evaluarse la relación entre los riesgos y beneficios de la vacuna para personas con riesgo de padecer una hemorragia luego de la inyección intramuscular.

Alteración de la inmunocompetencia

Disminución de la respuesta inmunológica

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



- Algunas personas con alteraciones de la inmunocompetencia, incluidas algunas personas que reciben terapia inmunosupresora, pueden presentar una disminución en la respuesta inmunológica a Menactra.
- Deficiencia del complemento

Las personas con determinadas deficiencias del complemento y las personas que reciben un tratamiento que inhibe la activación terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) presentan un aumento del riesgo de enfermedades invasivas causadas por *N meningitidis*, incluida la enfermedad invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135, aun si desarrollan anticuerpos luego de la vacunación con Menactra.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que Menactra no proteja a todos los receptores.

Síncope

Se ha informado del síncope (el desmayo) después de la vacunación con Menactra. Los procedimientos deben estar en el lugar para evitar la lesión por la caída y para controlar las reacciones sincopales.

Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que varían en gran medida, las tasas de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otra vacuna, y posiblemente no reflejen las tasas observados en la práctica.

Niños de 9 a 12 meses de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en cuatro estudios clínicos en los que se incluyeron 3.721 participantes que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños también recibieron una o más vacunas de otro tipo [vacuna cuádruple vírica sarampión-rubéola-parotiditis-varicela (Measles, Mumps, Rubella and Varicella, MMRV) o vacuna triple vírica sarampión-parotiditis-rubéola (Measles, Mumps, and Rubella, MMR) y vacuna atenuada contra el virus de la varicela (V); vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína CRM197 diftérica) (PCV7); vacuna contra la hepatitis A (HepA)]. Se incluyó un grupo de control de 997 niños a los 12 meses de edad que recibió dos o más vacunas de la infancia [MMRV (o MMR + V), PCV7, HepA] a esa misma edad. El tres por ciento de las personas recibió las vacunas MMR y V, en lugar de MMRV, a los 12 meses de edad.

El estudio primario de seguridad fue un estudio controlado en el que se incluyeron 1.256 niños que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron las vacunas MMRV (o MMR + V), PCV7, y HepA. Un grupo de control de

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



522 niños recibió las vacunas MMRV, PCV7, y HepA. De los 1.778 niños, el 78% de los participantes (Menactra, N=1.056; grupo de control, N=322) se enrolaron en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) y el 22% en un centro chileno (Menactra, N=200; grupo de control, N=200).

Personas de 2 a 55 años de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en ocho estudios clínicos en los que se incluyeron 10.057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron Menactra y 5.266 participantes que recibieron ®Menomune – A/C/Y/W-135, vacuna polisacárida meningocócica, grupos combinados A, C, Y y W-135. No hubo ninguna diferencia importante en las características demográficas entre los grupos de vacuna. Entre los receptores de Menactra de 2 a 55 años de edad, el 24,0%, 16,2%, 40,4% y 19,4% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Entre los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135, de 2 a 55 años de edad, el 42,3%, el 9,3%, el 30,0% y el 18,5% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Los tres estudios primarios de seguridad fueron estudios, aleatorizados, con un grupo control activo, en los que se incluyeron participantes de 2 a 10 años de edad (Menactra, N=1.713; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11 a 18 años de edad (Menactra, N=2.270; Menomune – A/C/Y/W-135, N=972), y de 18 a 55 años de edad (Menactra, N=1.384; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.170), respectivamente. De los 3.232 niños de 2 a 10 años de edad, el 68% de los participantes (Menactra, N=1.164; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.031) se enrolaron en los centros de los EE. UU., y el 32% (Menactra, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135, N=488) de los participantes en un centro chileno. La mediana de las edades en las subpoblaciones chilenas y estadounidenses fue de 5 y 6 años de edad, respectivamente.

Todos los adolescentes y los adultos se enrolaron en los centros de los EE. UU. Dado que la vía de administración fue diferente para las dos vacunas (Menactra se administró por vía intramuscular, y Menomune – A/C/Y/W-135, se administró por vía subcutánea), el personal del estudio que recopiló los datos de seguridad fue diferente del personal que administró la vacuna.

Estudio de vacunación de refuerzo

En un ensayo abierto realizado en los EE. UU., 834 personas fueron incluidas para recibir una dosis única de Menactra de 4 a 6 años después de haber recibido una dosis anterior.

La edad promedio de los participantes fue de 17,1 años en el momento de la dosis de refuerzo.

Evaluación de seguridad

Los participantes fueron monitoreados después de cada vacunación durante 20 o 30 minutos para observar las reacciones inmediatas, dependiendo del estudio. Se registraron

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



las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Los participantes fueron monitoreados durante 28 días (30 días en el caso de los lactantes y los niños pequeños) para observar los eventos adversos no solicitados y durante 6 meses posteriores a la vacunación para registrar las visitas a una sala de emergencia, las visitas inesperadas a un consultorio médico y los eventos adversos graves (EAG). Se obtuvo información no solicitada sobre los eventos adversos, ya sea mediante una entrevista telefónica o en una visita intermedia a la clínica. Se obtuvo información sobre los eventos adversos que se produjeron en el período de 6 meses posterior a la vacunación mediante una entrevista telefónica preparada de antemano.

Eventos adversos graves en todos los estudios de seguridad

Se reportaron eventos adversos graves durante un período de 6 meses posterior a las vacunaciones en personas de 9 meses a 55 años de edad. En niños que recibieron Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa de 2,0% al 2,5%. En participantes que recibieron una o más vacunas de la infancia (sin la administración conjunta de Menactra) a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,6% al 3,6%, según la cantidad y el tipo de vacunas recibidas. En niños de 2 a 10 años de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 0,6% luego de Menactra y con una tasa del 0,7% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de la edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,0% luego de Menactra y con una tasa del 1,3% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes y adultos, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,3% luego de la vacunación de refuerzo con Menactra.

Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primarios

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se reportaron con mayor frecuencia dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 9 meses a 12 meses de edad fueron irritabilidad y dolor a la palpación en el lugar de la inyección.

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y locales que se informaron con mayor frecuencia en niños de los EE. UU. de 2 a 10 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad. También fueron comunes la diarrea, la somnolencia y la anorexia. En adolescentes de 11 a 18 años y adultos de 18 a 55 años las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se informaron con mayor frecuencia luego de una dosis única fueron dolor en el lugar de la inyección, cefalea y fatiga. A excepción del enrojecimiento en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección se informaron con mayor frecuencia luego de la administración de la vacuna Menactra que de la vacuna Menomune – A/C/Y/W-135.

Eventos adversos solicitados en un estudio de administración de la vacuna de refuerzo

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



Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, El lugar de la inyección y las reacciones sistémicas solicitadas con más frecuencia dentro de los 7 días de la administración de la vacuna fueron dolor (60,2%) y mialgia (42,8%), respectivamente. Las tasas generales de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y de las reacciones sistémicas solicitadas fueron similares a aquellas observadas en adolescentes y adultos luego de una dosis única de la vacuna Menactra. La mayoría de las reacciones solicitadas fueron Grado 1 o 2 y se resolvieron en el plazo de 3 días.

Eventos adversos en estudios de vacunas concomitantes Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con otras vacunas pediátricas

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, En el estudio primario de seguridad, se inscribieron 1.378 niños de EE. UU. para recibir Menactra sola a los 9 meses de edad y Menactra más una o más vacunas de otro tipo que se administran habitualmente (MMRV, PCV7, y HepA) a los 12 meses de edad (N=961). Otro grupo de niños recibió dos o más vacunas administradas habitualmente (vacunas MMRV, PCV7, y HepA) (grupo de control, N=321) a los 12 meses de edad. Los participantes que recibieron Menactra y las vacunas concomitantes a los 12 meses de edad antes mencionadas informaron dolor a la palpación, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Menactra y en los lugares de las inyecciones de vacunas concomitantes con frecuencias similares. El dolor a la palpación en el lugar de la inyección fue la reacción más frecuente (48%, 39%, 46%, y 43% en los lugares de Menactra, MMRV, PCV7, y HepA, respectivamente). La irritabilidad fue la reacción sistémica más frecuente, reportada en el 62% de aquellos que recibieron Menactra más las vacunas concomitantes, y el 65% del grupo de control.

En un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en EE. UU., en niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se administró de la siguiente manera: 30 días después de la administración concomitante de DAPTACEL®, una vacuna acelular de toxoides diftérico, tetánico y pertúsico adsorbidos (Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, DTaP), fabricada por Sanofi Pasteur Limited + IPOL®, vacuna de poliovirus inactivada (Poliovirus Vaccine Inactivated, IPV), fabricada por Sanofi Pasteur SA [Grupo A]; en forma concomitante con DAPTACEL, seguida 30 días después por IPV [Grupo B]; en forma concomitante con IPV, seguida 30 días después por DAPTACEL [Grupo C]. Se registraron las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Para todos los grupos de estudio, la reacción local solicitada informada con mayor frecuencia en el lugar de la administración de Menactra fue dolor: el 52,2%, 60,9% y 56,0% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Para todos los grupos del estudio, la reacción sistémica informada con mayor frecuencia tras la administración de Menactra sola o con las respectivas vacunas concomitantes fue mialgia: el 24,2%, 37,3% y

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



26,7% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Se produjo fiebre $>39,5^{\circ}\text{C}$ en $<1,0\%$ en todos los grupos.

Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos (Td)

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td) fabricada por Sanofi Pasteur Inc.

El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% frente a 53%). La tasa global de eventos adversos sistémicos fue superior cuando se administraron Menactra y la vacuna Td de manera concomitante que cuando se administró Menactra 28 días después de la vacuna Td (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (Menactra + vacuna Td, 36%; vacuna Td + placebo, 34%; Menactra sola, 22%) y fatiga (Menactra + vacuna Td, 32%; vacuna Td + placebo, 29%; Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre $=40,0^{\circ}\text{C}$ en $=0,5\%$ de todos los grupos.

Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna antitifoidea de polisacárido VI

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea), producida por Sanofi Pasteur SA para una descripción de la vacuna administrada en forma concomitante, el diseño del estudio y la cantidad de participantes. Más participantes experimentaron dolor luego de la vacuna antitifoidea que de la vacuna Menactra (antitifoidea + placebo, 76% frente a Menactra + antitifoidea, 47%). La mayoría (del 70% al 77%) de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección para ambos grupos en cualquier lugar de la inyección se informó como reacciones de Grado 1 y se solucionó dentro de los tres días posteriores a la vacunación. En ambos grupos, la reacción general más frecuente fue cefalea (Menactra + antitifoidea, 41%; antitifoidea + placebo, 42%; Menactra sola, 33%) y fatiga (Menactra + antitifoidea, 38%; antitifoidea + placebo, 35%; Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre $=40,0^{\circ}\text{C}$ ni convulsiones en ningún grupo.

Experiencia post-comercialización

Además de los reportes en los estudios clínicos, a continuación, se mencionan los reportes voluntarios de eventos adversos a nivel mundial que se recibieron desde la introducción de la Menactra en el mercado. Esta lista incluye eventos graves y/o eventos que se incluyeron en función de la gravedad, la frecuencia de los informes o una posible conexión causal con la Menactra. Debido a que estos eventos fueron informados de manera voluntaria por parte de una población de un tamaño indeterminado, no es posible calcular su frecuencia de un modo fiable o establecer una relación causal con la vacunación.

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



Trastornos de la sangre y el sistema linfático
Linfadenopatía

Trastornos en el sistema inmunitario
Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia/reacción anafiláctica, sibilancias, dificultad para respirar, hinchazón de las vías respiratorias superiores, urticaria, eritema, prurito, hipotensión

Trastornos en el sistema nervioso
Síndrome de Guillain-Barré, parestesia, síncope vasovagal, mareos, convulsiones, parálisis facial, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa

Trastornos en el sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo
Mialgia

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración
Grandes reacciones en el lugar de la inyección, inflamación extensa del miembro inyectado (que puede asociarse con eritema, calor, dolor a la palpación o dolor espontáneo en el lugar de la inyección).

Estudio de seguridad post-comercialización
El riesgo de SGB después de recibir Menactra se evaluó en un estudio de cohorte retrospectivo de los EE. UU. que usó datos de reclamaciones de atención médica de 9.578.688 personas de 11 a 18 años de edad, de las cuales 1.431.906 (15%) recibieron Menactra. De los 72 casos de SGB confirmados por la historia clínica, ninguno había recibido Menactra en el término de 42 días antes de la aparición de los síntomas. Otros 129 posibles casos de SGB no pudieron confirmarse o se excluyeron debido a falta de información o a información insuficiente de la historia clínica. En un análisis que tuvo en cuenta los datos faltantes, los cálculos del riesgo atribuible de SGB oscilaron entre 0 y 5 casos adicionales de SGB por cada 1.000.000 de personas vacunadas, en el término del período de 6 semanas después de la vacunación.

Interacciones

Administración concomitante con otras vacunas
Menactra se administró de manera concomitante con la vacuna Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea) y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos, para uso en adultos (Td), en personas de 18 a 55 y de 11 a 17 años de edad, respectivamente. En niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se coadministró con DAPTACEL, y en niños menores de 2 años de edad, la vacuna Menactra se administró de manera conjunta con una o más de las siguientes vacunas: vacuna PCV7, MMR, V, MMRV, HepA, o haemophilus influenzae tipo b (Hib).

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



Cuando sea necesario administrar Menactra y DAPTACEL en niños de entre 4 y 6 años de edad, deberá darse preferencia a la administración simultánea de las 2 vacunas, o bien a la administración de Menactra previo a la de DAPTACEL. Se ha comprobado que la administración de Menactra un mes después de DAPTACEL reduce las respuestas de anticuerpos meningocócicos frente a Menactra. No existen datos disponibles para evaluar la respuesta inmunitaria a Menactra administrada a niños de menor edad luego de DAPTACEL, como así tampoco de la administración de Menactra a personas de <11 años de edad luego de otras vacunas que contengan toxoide diftérico.

Cuando se administró Menactra en forma concomitante con la PCV, las respuestas de los anticuerpos a 3 de los 7 serotipos de la PCV y al serogrupo W-135 de Menactra no cumplieron con los criterios de no inferioridad. Dado las altas tasas de respuesta de los anticuerpos a todos los serotipos de la PCV mediante una evaluación con el método ELISA u OPA, y teniendo en cuenta que >81% de los sujetos alcanzaron valores de anticuerpos de SBA-HC $\geq 1:8$ para los 4 serogrupos de Menactra, es poco probable que se produzca algún impacto en la eficacia clínica de cualquiera de estas vacunas cuando se administran de manera concomitante.

No mezcle Menactra con otras vacunas en la misma jeringa. Cuando se administra Menactra de manera concomitante con otras vacunas inyectables, las vacunas deben administrarse con jeringas diferentes y deben aplicarse en lugares separados.

Los tratamientos inmunodepresores, incluida la radioterapia, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, los medicamentos citotóxicos y los corticoesteroides (utilizados en dosis mayores a las fisiológicas) pueden reducir la respuesta inmunológica a las vacunas

Vía de administración

Se administra como dosis única de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, Preferentemente en la región del deltoides o en la región anterolateral del muslo, según la edad y la masa muscular del individuo.

No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea

Dosificación y grupo etario

Preparación para la administración

Menactra es una solución transparente a ligeramente turbia. Los medicamentos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la presencia de partículas y la decoloración antes de su administración, cuando la solución o el recipiente lo permitan. Si se da algunas de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Retire la dosis de 0,5 ml de la vacuna del vial de dosis única usando una aguja y una jeringa estériles.

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



Dosis y esquema de vacunación

Menactra se administra como dosis única de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, preferentemente en la región del deltoides o en la región anterolateral del muslo, según la edad y la masa muscular del individuo. No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea.

Vacunación primaria: En niños de 9 a 23 meses de edad, Menactra se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo de al menos tres meses entre cada dosis. Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una sola dosis de Menactra.

Vacunación de refuerzo: Una dosis única de refuerzo puede ser administrada a personas de 15 a 55 años de edad en riesgo continuo de enfermedad meningocócica, si han transcurrido al menos 4 años desde la dosis anterior.

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. 2021013155 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, 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 1 allegado mediante radicado No. 20201238650
- Información para prescribir Version Jun/2018 V 0.1 allegada mediante radicado No. 20201238650

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.6.11., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial que contiene una dosis por 0,5ml contiene polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo A 4 mcg, polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo C 4 mcg, polisacárido meningocócico conjugado con toxoide difterico serogrupo 4 mcg, polisacárido meningocócico

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



conjugado con toxoide difterico serogrupo W-135 4 mcg, proteina de toxoide diftérico 48 mcg.

Forma farmacéutica: solución inyectable

Indicaciones:

Menactra ®, la vacuna antimeningocócica polisacárida para serogrupos A, C, Y y W-135 conjugada con toxoide diftérico está indicada para la inmunización activa para la prevención de la enfermedad meningocócica invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135 de Neisseria meningitidis. Menactra está aprobada para ser utilizada en personas de 9 meses a 55 años de edad. Menactra no previene la enfermedad por N meningitidis serogrupo B.

Contraindicaciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Reacción alérgica severa (p. ej., anafilaxia) luego de una dosis previa de vacunas que contengan polisacáridos capsulares meningocócicos, toxoide diftérico o proteína CRM, o a cualquier componente de Menactra

Precauciones y advertencias

Síndrome de Guillain-Barré

Las personas a quienes se les diagnosticó previamente el síndrome de Guillain-Barré (SGB) pueden tener un riesgo mayor de SGB después de recibir Menactra. Para decidir administrar Menactra, deben tenerse en cuenta los posibles riesgos y beneficios.

El SGB se ha reportado en una relación temporal luego de la administración de Menactra. El riesgo de SGB después de la vacuna Menactra se evaluó en un estudio retrospectivo de cohorte post- comercialización

Prevención y control de las reacciones alérgicas provocadas por la vacuna

Antes de la administración, el proveedor de atención médica debe revisar el historial de vacunación para detectar una posible sensibilidad a la vacuna y reacciones adversas relacionadas con la vacunación anterior para poder evaluar los riesgos y beneficios. La epinefrina y otros agentes adecuados que se utilizan para controlar las reacciones alérgicas urgentes deben estar disponibles de forma inmediata en caso de que ocurra una reacción anafiláctica aguda.

Trombocitopenia o trastornos hemorrágicos

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



No se ha evaluado Menactra en personas con trombocitopenia o trastornos hemorrágicos. Al igual que con cualquier otra vacuna que se administra por vía intramuscular, debe evaluarse la relación entre los riesgos y beneficios de la vacuna para personas con riesgo de padecer una hemorragia luego de la inyección intramuscular.

Alteración de la inmunocompetencia

Disminución de la respuesta inmunológica

Algunas personas con alteraciones de la inmunocompetencia, incluidas algunas personas que reciben terapia inmunosupresora, pueden presentar una disminución en la respuesta inmunológica a Menactra.

Deficiencia del complemento

Las personas con determinadas deficiencias del complemento y las personas que reciben un tratamiento que inhibe la activación terminal del complemento (por ejemplo, eculizumab) presentan un aumento del riesgo de enfermedades invasivas causadas por *N meningitidis*, incluida la enfermedad invasiva causada por los serogrupos A, C, Y y W-135, aun si desarrollan anticuerpos luego de la vacunación con Menactra.

Limitaciones de la eficacia de la vacuna

Es posible que Menactra no proteja a todos los receptores.

Síncope

Se ha informado del síncope (el desmayo) después de la vacunación con Menactra. Los procedimientos deben estar en el lugar para evitar la lesión por la caída y para controlar las reacciones sincopales.

Reacciones adversas

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que varían en gran medida, las tasas de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas en los estudios clínicos de otra vacuna, y posiblemente no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Niños de 9 a 12 meses de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en cuatro estudios clínicos en los que se incluyeron 3.721 participantes que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños también recibieron una o más vacunas de otro tipo [vacuna cuádruple vírica sarampión-rubéola-parotiditis-varicela (Measles, Mumps, Rubella and Varicella, MMRV) o vacuna triple vírica sarampión-parotiditis-rubéola (Measles, Mumps, and Rubella, MMR) y vacuna atenuada contra el virus de

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



la varicela (V); vacuna conjugada antineumocócica heptavalente (proteína CRM197 diftérica) (PCV7); vacuna contra la hepatitis A (HepA)]. Se incluyó un grupo de control de 997 niños a los 12 meses de edad que recibió dos o más vacunas de la infancia [MMRV (o MMR + V), PCV7, HepA] a esa misma edad. El tres por ciento de las personas recibió las vacunas MMR y V, en lugar de MMRV, a los 12 meses de edad.

El estudio primario de seguridad fue un estudio controlado en el que se incluyeron 1.256 niños que recibieron Menactra a los 9 y 12 meses de edad. A los 12 meses de edad, estos niños recibieron las vacunas MMRV (o MMR + V), PCV7, y HepA. Un grupo de control de 522 niños recibió las vacunas MMRV, PCV7, y HepA. De los 1.778 niños, el 78% de los participantes (Menactra, N=1.056; grupo de control, N=322) se enrolaron en centros de los Estados Unidos (EE. UU.) y el 22% en un centro chileno (Menactra, N=200; grupo de control, N=200).

Personas de 2 a 55 años de edad

Se evaluó la seguridad de Menactra en ocho estudios clínicos en los que se incluyeron 10.057 participantes de 2 a 55 años de edad que recibieron Menactra y 5.266 participantes que recibieron ®Menomune – A/C/Y/W- 135, vacuna polisacárida meningocócica, grupos combinados A, C, Y y W-135. No hubo ninguna diferencia importante en las características demográficas entre los grupos de vacuna. Entre los receptores de Menactra de 2 a 55 años de edad, el 24,0%, 16,2%, 40,4% y 19,4% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Entre los receptores de Menomune – A/C/Y/W-135, de 2 a 55 años de edad, el 42,3%, el 9,3%, el 30,0% y el 18,5% se encontraban en los grupos de 2 a 10, de 11 a 14, de 15 a 25 y de 26 a 55 años de edad, respectivamente. Los tres estudios primarios de seguridad fueron estudios, aleatorizados, con un grupo control activo, en los que se incluyeron participantes de 2 a 10 años de edad (Menactra, N=1.713; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.519), de 11 a 18 años de edad (Menactra, N=2.270; Menomune – A/C/Y/W-135, N=972), y de 18 a 55 años de edad (Menactra, N=1.384; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.170), respectivamente. De los 3.232 niños de 2 a 10 años de edad, el 68% de los participantes (Menactra, N=1.164; Menomune – A/C/Y/W-135, N=1.031) se enrolaron en los centros de los EE. UU., y el 32% (Menactra, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135, N=488) de los participantes en un centro chileno. La mediana de las edades en las subpoblaciones chilenas y estadounidenses fue de 5 y 6 años de edad, respectivamente.

Todos los adolescentes y los adultos se enrolaron en los centros de los EE. UU. Dado que la vía de administración fue diferente para las dos vacunas (Menactra se administró por vía intramuscular, y Menomune – A/C/Y/W- 135, se administró por vía subcutánea), el personal del estudio que recopiló los datos de seguridad fue diferente del personal que administró la vacuna.

Estudio de vacunación de refuerzo

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



En un ensayo abierto realizado en los EE. UU., 834 personas fueron incluidas para recibir una dosis única de Menactra de 4 a 6 años después de haber recibido una dosis anterior.

La edad promedio de los participantes fue de 17,1 años en el momento de la dosis de refuerzo.

Evaluación de seguridad

Los participantes fueron monitoreados después de cada vacunación durante 20 o 30 minutos para observar las reacciones inmediatas, dependiendo del estudio. Se registraron las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Los participantes fueron monitoreados durante 28 días (30 días en el caso de los lactantes y los niños pequeños) para observar los eventos adversos no solicitados y durante 6 meses posteriores a la vacunación para registrar las visitas a una sala de emergencia, las visitas inesperadas a un consultorio médico y los eventos adversos graves (EAG). Se obtuvo información no solicitada sobre los eventos adversos, ya sea mediante una entrevista telefónica o en una visita intermedia a la clínica. Se obtuvo información sobre los eventos adversos que se produjeron en el período de 6 meses posterior a la vacunación mediante una entrevista telefónica preparada de antemano.

Eventos adversos graves en todos los estudios de seguridad

Se reportaron eventos adversos graves durante un período de 6 meses posterior a las vacunaciones en personas de 9 meses a 55 años de edad. En niños que recibieron Menactra a los 9 meses y a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa de 2,0% al 2,5%. En participantes que recibieron una o más vacunas de la infancia (sin la administración conjunta de Menactra) a los 12 meses de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,6% al 3,6%, según la cantidad y el tipo de vacunas recibidas. En niños de 2 a 10 años de edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 0,6% luego de Menactra y con una tasa del 0,7% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes de 11 a 18 años de edad y adultos de 18 a 55 años de la edad, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,0% luego de Menactra y con una tasa del 1,3% luego de Menomune – A/C/Y/W-135. En adolescentes y adultos, los EAG ocurrieron con una tasa del 1,3% luego de la vacunación de refuerzo con Menactra.

Eventos adversos solicitados en los estudios de seguridad primarios

Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se reportaron con mayor frecuencia dentro de los 7 días posteriores a la vacunación en niños de 9 meses a 12 meses de edad fueron irritabilidad y dolor a la palpación en el lugar de la inyección.

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



Las reacciones adversas solicitadas sistémicas y locales que se informaron con mayor frecuencia en niños de los EE. UU. de 2 a 10 años de edad fueron dolor en el lugar de la inyección e irritabilidad. También fueron comunes la diarrea, la somnolencia y la anorexia. En adolescentes de 11 a 18 años y adultos de 18 a 55 años las reacciones adversas solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección que se informaron con mayor frecuencia luego de una dosis única fueron dolor en el lugar de la inyección, cefalea y fatiga. A excepción del enrojecimiento en adultos, las reacciones en el lugar de la inyección se informaron con mayor frecuencia luego de la administración de la vacuna Menactra que de la vacuna Menomune – A/C/Y/W-135.

Eventos adversos solicitados en un estudio de administración de la vacuna de refuerzo

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, El lugar de la inyección y las reacciones sistémicas solicitadas con más frecuencia dentro de los 7 días de la administración de la vacuna fueron dolor (60,2%) y mialgia (42,8%), respectivamente. Las tasas generales de las reacciones en el lugar de la inyección solicitadas y de las reacciones sistémicas solicitadas fueron similares a aquellas observadas en adolescentes y adultos luego de una dosis única de la vacuna Menactra. La mayoría de las reacciones solicitadas fueron Grado 1 o 2 y se resolvieron en el plazo de 3 días.

Eventos adversos en estudios de vacunas concomitantes Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con otras vacunas pediátricas

Para una descripción del diseño y de la cantidad de participantes del estudio, En el estudio primario de seguridad, se inscribieron 1.378 niños de EE. UU. para recibir Menactra sola a los 9 meses de edad y Menactra más una o más vacunas de otro tipo que se administran habitualmente (MMRV, PCV7, y HepA) a los 12 meses de edad (N=961). Otro grupo de niños recibió dos o más vacunas administradas habitualmente (vacunas MMRV, PCV7, y HepA) (grupo de control, N=321) a los 12 meses de edad. Los participantes que recibieron Menactra y las vacunas concomitantes a los 12 meses de edad antes mencionadas informaron dolor a la palpación, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección de Menactra y en los lugares de las inyecciones de vacunas concomitantes con frecuencias similares. El dolor a la palpación en el lugar de la inyección fue la reacción más frecuente (48%, 39%, 46%, y 43% en los lugares de Menactra, MMRV, PCV7, y HepA, respectivamente). La irritabilidad fue la reacción sistémica más frecuente, reportada en el 62% de aquellos que recibieron Menactra más las vacunas concomitantes, y el 65% del grupo de control.

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



En un estudio clínico aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntrico, realizado en EE. UU., en niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se administró de la siguiente manera: 30 días después de la administración concomitante de DAPTACEL®, una vacuna acelular de toxoides diftérico, tetánico y pertúsico adsorbidos (Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed, DTaP), fabricada por Sanofi Pasteur Limited + IPOL®, vacuna de poliovirus inactivada (Poliovirus Vaccine Inactivated, IPV), fabricada por Sanofi Pasteur SA [Grupo A]; en forma concomitante con DAPTACEL, seguida 30 días después por IPV [Grupo B]; en forma concomitante con IPV, seguida 30 días después por DAPTACEL [Grupo C]. Se registraron las reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección en una tarjeta diario durante 7 días consecutivos después de cada vacunación. Para todos los grupos de estudio, la reacción local solicitada informada con mayor frecuencia en el lugar de la administración de Menactra fue dolor: el 52,2%, 60,9% y 56,0% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Para todos los grupos del estudio, la reacción sistémica informada con mayor frecuencia tras la administración de Menactra sola o con las respectivas vacunas concomitantes fue mialgia: el 24,2%, 37,3% y 26,7% de los participantes en los Grupos A, B y C, respectivamente. Se produjo fiebre $>39,5^{\circ}\text{C}$ en $<1,0\%$ en todos los grupos.

Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna de toxoide tetánico y diftérico adsorbidos (Td)

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos (Td) fabricada por Sanofi Pasteur Inc.

El dolor en el lugar de la inyección se informó con más frecuencia luego de una vacuna Td que de una vacuna Menactra (71% frente a 53%). La tasa global de eventos adversos sistémicos fue superior cuando se administraron Menactra y la vacuna Td de manera concomitante que cuando se administró Menactra 28 días después de la vacuna Td (59% frente a 36%). En ambos grupos, las reacciones más frecuentes fueron cefalea (Menactra + vacuna Td, 36%; vacuna Td + placebo, 34%; Menactra sola, 22%) y fatiga (Menactra + vacuna Td, 32%; vacuna Td + placebo, 29%; Menactra sola, 17%). Se produjo fiebre $=40,0^{\circ}\text{C}$ en $=0,5\%$ de todos los grupos.

Reacciones solicitadas sistémicas y en el lugar de la inyección cuando se administra la vacuna Menactra con la vacuna antitifoidea de polisacárido VI

En un estudio clínico, se compararon las tasas de reacciones locales y sistémicas tras la administración de Menactra y Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea), producida por Sanofi Pasteur SA para una descripción de la vacuna administrada en forma concomitante, el diseño del estudio y la cantidad de participantes. Más participantes experimentaron dolor luego de la vacuna antitifoidea que de la vacuna Menactra (antitifoidea + placebo, 76% frente a Menactra + antitifoidea, 47%). La mayoría (del 70% al 77%) de las reacciones solicitadas en el

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



lugar de la inyección para ambos grupos en cualquier lugar de la inyección se informó como reacciones de Grado 1 y se solucionó dentro de los tres días posteriores a la vacunación. En ambos grupos, la reacción general más frecuente fue cefalea (Menactra + antitifoidea, 41%; antitifoidea + placebo, 42%; Menactra sola, 33%) y fatiga (Menactra + antitifoidea, 38%; antitifoidea + placebo, 35%; Menactra sola, 27%). No se informó la presencia de fiebre $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ ni convulsiones en ningún grupo.

Experiencia post-comercialización

Además de los reportes en los estudios clínicos, a continuación, se mencionan los reportes voluntarios de eventos adversos a nivel mundial que se recibieron desde la introducción de la Menactra en el mercado. Esta lista incluye eventos graves y/o eventos que se incluyeron en función de la gravedad, la frecuencia de los informes o una posible conexión causal con la Menactra. Debido a que estos eventos fueron informados de manera voluntaria por parte de una población de un tamaño indeterminado, no es posible calcular su frecuencia de un modo fiable o establecer una relación causal con la vacunación.

Trastornos de la sangre y el sistema linfático Linfadenopatía

Trastornos en el sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia/reacción anafiláctica, sibilancias, dificultad para respirar, hinchazón de las vías respiratorias superiores, urticaria, eritema, prurito, hipotensión

Trastornos en el sistema nervioso

Síndrome de Guillain-Barré, parestesia, síncope vasovagal, mareos, convulsiones, parálisis facial, encefalomielitis diseminada aguda, mielitis transversa

Trastornos en el sistema musculoesquelético y tejido conjuntivo Mialgia

Trastornos generales y afecciones del lugar de la administración Grandes reacciones en el lugar de la inyección, inflamación extensa del miembro inyectado (que puede asociarse con eritema, calor, dolor a la palpación o dolor espontáneo en el lugar de la inyección).

Estudio de seguridad post-comercialización

El riesgo de SGB después de recibir Menactra se evaluó en un estudio de cohorte retrospectivo de los EE. UU. que usó datos de reclamaciones de atención médica de 9.578.688 personas de 11 a 18 años de edad, de las cuales 1.431.906 (15%) recibieron Menactra. De los 72 casos de SGB confirmados por la historia clínica, ninguno había

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



recibido Menactra en el término de 42 días antes de la aparición de los síntomas. Otros 129 posibles casos de SGB no pudieron confirmarse o se excluyeron debido a falta de información o a información insuficiente de la historia clínica. En un análisis que tuvo en cuenta los datos faltantes, los cálculos del riesgo atribuible de SGB oscilaron entre 0 y 5 casos adicionales de SGB por cada 1.000.000 de personas vacunadas, en el término del período de 6 semanas después de la vacunación.

Interacciones

Administración concomitante con otras vacunas

Menactra se administró de manera concomitante con la vacuna Typhim Vi® [vacuna antitifoidea de polisacárido vi] (antitifoidea) y la vacuna de toxoides tetánico y diftérico adsorbidos, para uso en adultos (Td), en personas de 18 a 55 y de 11 a 17 años de edad, respectivamente. En niños de entre 4 y 6 años de edad, Menactra se coadministró con DAPTACEL, y en niños menores de 2 años de edad, la vacuna Menactra se administró de manera conjunta con una o más de las siguientes vacunas: vacuna PCV7, MMR, V, MMRV, HepA, o haemophilus influenzae tipo b (Hib).

Cuando sea necesario administrar Menactra y DAPTACEL en niños de entre 4 y 6 años de edad, deberá darse preferencia a la administración simultánea de las 2 vacunas, o bien a la administración de Menactra previo a la de DAPTACEL. Se ha comprobado que la administración de Menactra un mes después de DAPTACEL reduce las respuestas de anticuerpos meningocócicos frente a Menactra. No existen datos disponibles para evaluar la respuesta inmunitaria a Menactra administrada a niños de menor edad luego de DAPTACEL, como así tampoco de la administración de Menactra a personas de <11 años de edad luego de otras vacunas que contengan toxoide diftérico.

Cuando se administró Menactra en forma concomitante con la PCV, las respuestas de los anticuerpos a 3 de los 7 serotipos de la PCV y al serogrupo W-135 de Menactra no cumplieron con los criterios de no inferioridad. Dado las altas tasas de respuesta de los anticuerpos a todos los serotipos de la PCV mediante una evaluación con el método ELISA u OPA, y teniendo en cuenta que >81% de los sujetos alcanzaron valores de anticuerpos de SBA-HC $\geq 1:8$ para los 4 serogrupos de Menactra, es poco probable que se produzca algún impacto en la eficacia clínica de cualquiera de estas vacunas cuando se administran de manera concomitante.

No mezcle Menactra con otras vacunas en la misma jeringa. Cuando se administra Menactra de manera concomitante con otras vacunas inyectables, las vacunas deben administrarse con jeringas diferentes y deben aplicarse en lugares separados.

Los tratamientos inmunodepresores, incluida la radioterapia, los antimetabolitos, los agentes alquilantes, los medicamentos citotóxicos y los corticoesteroides (utilizados

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



en dosis mayores a las fisiológicas) pueden reducir la respuesta inmunológica a las vacunas

Vía de administración

Se administra como dosis única de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, Preferentemente en la región del deltoides o en la región anterolateral del muslo, según la edad y la masa muscular del individuo.

No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea

Dosificación y grupo etario

Preparación para la administración

Menactra es una solución transparente a ligeramente turbia. Los medicamentos parenterales deben ser revisados de forma visual para verificar la presencia de partículas y la decoloración antes de su administración, cuando la solución o el recipiente lo permitan. Si se da algunas de estas condiciones, no debe administrarse la vacuna.

Retire la dosis de 0,5 ml de la vacuna del vial de dosis única usando una aguja y una jeringa estériles.

Dosis y esquema de vacunación

Menactra se administra como dosis única de 0,5 ml mediante inyección intramuscular, preferentemente en la región del deltoides o en la región anterolateral del muslo, según la edad y la masa muscular del individuo. No administre este producto por vía intravenosa o subcutánea.

Vacunación primaria: En niños de 9 a 23 meses de edad, Menactra se administra en una serie de 2 dosis con un intervalo de al menos tres meses entre cada dosis. Las personas de 2 a 55 años de edad reciben una sola dosis de Menactra.

Vacunación de refuerzo: Una dosis única de refuerzo puede ser administrada a personas de 15 a 55 años de edad en riesgo continuo de enfermedad meningocócica, si han transcurrido al menos 4 años desde la dosis anterior.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1 y la información para prescribir Versión Jun/2018 V 0.1 allegados mediante radicado No. 20201238650.

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



En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 5.0 del producto MENACTRA se considera que:

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

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

**3.6.19. ENTEROGERMINA 2000 MILLONES (2 MILLARDOS) / 5 ML
SUSPENSIÓN ORAL**

Expediente : 19952942
Radicado : 20201208611 / 20211232887
Fecha : 04/11/2021
Interesado : Sanofi-Aventis De Colombia S.A.

Composición:

Cada 5 mL contiene 2 millones de Esporas de *Bacillus Claussi*

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal.

Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes del producto.

Precauciones y advertencias:

No hay contraindicación para el uso de este producto medicinal en sujetos con enfermedad

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



celíaca.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Uso en el embarazo y durante la lactancia:

No hay contraindicaciones con respecto al uso del producto durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

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



Niños mayores de 3 meses: 1-2 frascos al día.
2000-4000 millones (2-4 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día.
Adultos: 2-3 frascos al día. 4000-6000 millones (4-6 millardos) de esporas de *Bacillus clausii* al día.

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012329 emitido mediante Acta No. 04 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211232887
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211232887

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.6.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 5 mL contiene 2 millones de Esporas de *Bacillus Clausii*

Forma farmacéutica: Suspensiones

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal.

Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes del producto.

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



Precauciones y advertencias:

No hay contraindicación para el uso de este producto medicinal en sujetos con enfermedad celíaca.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico. Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte al médico antes de usar este producto.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de *Bacillus clausii*, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

Uso en el embarazo y durante la lactancia:

No hay contraindicaciones con respecto al uso del producto durante el embarazo y la lactancia.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercadeo, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

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



Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños mayores de 3 meses: 1-2 frascos al día.

2000-4000 millones (2-4 millardos) de esporas de Bacillus clausii al día.

Adultos: 2-3 frascos al día. 4000-6000 millones (4-6 millardos) de esporas de Bacillus clausii al día.

Condición de venta: Venta libre

Norma farmacológica: 8.1.13.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20211232887.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto ENTEROGERMINA se considera que:

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

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

3.6.20. NUWIQ 500 UI

Expediente : 20101728
Radicado : 20211051676 / 20211294226
Fecha : 24/12/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

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



Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

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.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

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



Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

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



Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

Acta No. 10 de 2022 SEMNIMB

EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

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

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

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



Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dL) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

Aumento esperado del factor VIII (% de lo normal) = $2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

Condición de venta:

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

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





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. 2021014772 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.18, 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 02 allegado mediante radicado No. 20211051676
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado No. 20211051676

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.18., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

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



Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de

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



inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en

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



el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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



Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se

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



detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar

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



de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

$$\text{Aumento esperado del factor VIII (\% de lo normal)} = 2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

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



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

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



Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 02 y la información para prescribir versión 01 allegados mediante radicado No. 20211051676.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 11 del producto NUWIQ se considera que:

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

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

3.6.21. NUWIQ 1000 UI

Expediente : 20101733
Radicado : 20211051733 / 20221016963
Fecha : 26/01/2022
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

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



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

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.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

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



En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

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



Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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



Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue

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



positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar

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



de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dL) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

Aumento esperado del factor VIII (% de lo normal) = $2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

Condición de venta:

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

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





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. 2020003123 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.19, 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 02 allegado mediante radicado No. 20211051733
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado No. 20211051733

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.19., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 1000 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

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



Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de

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



inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en

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



el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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



Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes* (PTPs) [#] Muy frecuentes* (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se

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



detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar

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



de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

$$\text{Aumento esperado del factor VIII (\% de lo normal)} = 2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

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



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

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



Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 02 y la información para prescribir versión 01 allegados mediante radicado No. 20211051733.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 11 del producto NUWIQ se considera que:

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

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

3.6.22. NUWIQ 250 UI

Expediente : 20087031
Radicado : 20211051712/20221015942
Fecha : 25/01/2022
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

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



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

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.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

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



En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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



Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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



Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

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



- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

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



Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dL) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

Aumento esperado del factor VIII (% de lo normal) = $2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

Condición de venta:

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

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





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. 2020003456 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.20, 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 02 allegado mediante radicado No. 20211051712
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado No. 20211051712

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.20., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

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



Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de

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



inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en

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



el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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



Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes* (PTPs) [#] Muy frecuentes* (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se

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



detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar

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



de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

$$\text{Aumento esperado del factor VIII (\% de lo normal)} = 2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

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



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

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



Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 02 y la información para prescribir versión 01 allegados mediante radicado No. 20211051712.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 11 del producto NUWIQ se considera que:

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

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

3.6.23. NUWIQ 2000 UI

Expediente : 20101740
Radicado : 20211051697 / 20211294178
Fecha : 24/12/2021
Interesado : Octapharma AG

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 2000 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

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



Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

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.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

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



La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

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



Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$)

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



a $<1/1,000$); muy raro ($<1/10,000$), desconocido (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.

Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes (PTPs) [#] Muy frecuentes (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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



Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras

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



de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente. El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dL) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

Aumento esperado del factor VIII (% de lo normal) = $2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

Condición de venta:

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

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





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. 2021014773 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.21, 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 02 allegado mediante radicado No. 20211051697
- Información para Prescribir versión 01 allegado mediante radicado No. 20211051697

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 10 de 2021, numeral 3.6.21., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene nominalmente 2000 UI de factor VIII de coagulación humano (ADNr), simoctocog alfa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A (déficit congénito del factor VIII).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

- Trazabilidad

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



Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, debe registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

- Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el uso del medicamento de inmediato y contacten a su médico. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, se debe implementar un tratamiento médico estándar para el shock.

- Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en Unidades Bethesda (BU) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda controlar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo del inhibidor dependerá del título del inhibidor, con inhibidores de bajo título que están presentes de manera transitoria o permanentemente bajos, representan un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de alto título.

En general, todos los pacientes tratados con productos del factor VIII de coagulación deben ser monitoreados cuidadosamente para el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad de factor VIII en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar una prueba de presencia de

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



inhibidor de factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidor, la terapia con factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de dichos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

- Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

- Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluidas las infecciones locales, bacteriemias en la sangre y la trombosis del sitio del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Nuwiq, se registre el nombre y el número de lote del producto para mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

- Población pediátrica

Las advertencias y precauciones enumeradas se aplican tanto a adultos como a niños y adolescentes.

- Consideraciones relacionadas con el excipiente (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente podría recibir más de un vial (consulte la sección 2 para obtener información sobre el contenido por vial).

Los pacientes con una dieta controlada de sodio deben tener esto en cuenta.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión en

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



el pecho, hormigueo, urticaria, incluida la urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) rara vez se han observado con preparaciones de FVIII y en algunos casos pueden progresar a anafilaxia severa (incluyendo shock).

El desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) puede ocurrir en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluso con Nuwiq. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

Perfil de seguridad en ensayos clínicos

Durante los estudios clínicos con Nuwiq en pacientes pediátricos previamente tratados (2 a 11 años, n = 58), adolescentes (12 a 17 años, n = 3) y adultos (n = 129) con hemofilia A grave, se reportaron un total de 12 reacciones adversas a medicamentos (RAM) (8 en adultos, 4 en niños) en 8 pacientes (4 adultos, 4 niños).

En un estudio de 110 pacientes no tratados previamente (PUPs), 108 pacientes tenían datos evaluables con una media de 181 ED, y 105 de estos 108 tenían realizada por lo menos una prueba de inhibidores. De estos 108, 101 pacientes (93.5%) experimentaron eventos adversos (EA) emergentes del tratamiento; los EA se observaron en 652 de 25,551 infusiones administradas (2.6%) durante el estudio en la población de análisis de seguridad. De los 108 pacientes en la población de análisis de seguridad, 95 (88.0%) experimentaron EA leves, 54 EA moderados (50.0%) y 27 EA severos (25.0%). Los EA reportados con más frecuencia fueron pirexia (56.5% de los pacientes), nasofaringitis (32.4%), inhibición del factor VIII (25.9%), anemia (19.4%) y rinitis (18.5%). No hubo defunciones en este estudio.

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla a continuación se presenta de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

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



Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) en ensayos clínicos

Clasificación Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia hemorrágica Inhibición del factor VIII	Poco frecuentes* Poco frecuentes* (PTPs) [#] Muy frecuentes* (PUPs) [#]
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza Mareo	Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes*
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Poco frecuentes*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor de espalda	Poco frecuentes*
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia Inflamación del sitio de inyección Dolor en el lugar de la inyección Malestar	Frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes* Poco frecuentes*
Investigaciones	Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)	Poco frecuentes*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Poco frecuentes*

* Calculado como pacientes con RAM por número total de 280 pacientes de prueba, de los cuales 190 pacientes tratados previamente (PTP) y 90 pacientes no tratados previamente (PUP).

La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A severa. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

- Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central a ocho diluciones. El resultado fue positivo solo con el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos fue muy bajo. La actividad inhibitoria, medida por el ensayo Bethesda modificado, no se

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



detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

- Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son las mismas que en los adultos.

- Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el seguimiento continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

Vía de administración: Nuwiq es para uso intravenoso. Se recomienda no administrar más de 4 ml por minuto.

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe estar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se recomienda la determinación apropiada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, lo que demuestra diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o con sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un control preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina in vitro (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar

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



de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados del ensayo obtenidos mediante un ensayo de coagulación de una etapa basado en un PTT y el ensayo cromogénico según Ph. Eur. Esto es importante particularmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la ubicación y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor VIII es equivalente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VIII en plasma en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado del factor VIII (\%)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

$$\text{Aumento esperado del factor VIII (\% de lo normal)} = 2 \times \text{UI administradas} / \text{peso corporal (kg)}$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben estar orientadas a la efectividad clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe caer por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía.

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



Grado de hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia oral	20-40	Repita cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio de sangrado según lo indicado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis, hemorragia muscular o hematoma más extensos	30-60	Repita la perfusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repita la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Cirugía menor, incluida la extracción dental	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Cirugía mayor	80-100 (pre y postoperatorio)	Repita la perfusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL).

Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo contra la hemorragia en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse según la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes.

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



Condición de venta:

Uso institucional.

Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 02 y la información para prescribir versión 01 allegados mediante radicado No. 20211051697.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 11 del producto NUWIQ se considera que:

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

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

3.6.24. : ALBUREX 25/50ML

Expediente : 19947670

Radicado : 20201238378 / 20211290067

Fecha : 21/12/2021

Interesado : CSL Behring Colombia, S.A.S.

Composición:

Cada 1 litro contiene proteína plasmática con al menos un 96% de albúmina humana 250,0 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio, cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.

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



La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente y estará basada en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Si existen sospechas de reacciones alérgicas o anafilácticas, se debe suspender de inmediato la perfusión. En caso de shock, el tratamiento a implementar debe ajustarse a las normas estándar vigentes para el shock. La albúmina debe usarse con precaución en los casos en que la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- la insuficiencia cardíaca descompensada,
- la hipertensión,
- las varices esofágicas
- el edema pulmonar,
- la diátesis hemorrágica,
- la anemia grave,
- la anuria renal o postrenal.

Las soluciones de 250g/l de albúmina humana contienen cantidades relativamente bajas de electrolitos en relación con las soluciones de 40/50 g/l de albúmina humana. Cuando se administre albúmina, debe controlarse el balance electrolítico del paciente y en caso necesario tomar las medidas adecuadas para restablecer o mantener el equilibrio del mismo.

Cuando sea necesario reponer volúmenes comparativamente grandes, se deberá controlar la coagulación y el hematocrito. Es necesario garantizar la sustitución adecuada de otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Si la dosis y la velocidad de perfusión no se han ajustado a la situación circulatoria del paciente puede producirse hipervolemia. Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, ingurgitación yugular) o aumento de la tensión arterial, incremento de la presión venosa y edema pulmonar, debe interrumpirse la perfusión de inmediato.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para comprobar la

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



ausencia de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos eficaces en el proceso de fabricación para eliminar o inactivar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

No hay informes de transmisiones de virus demostradas con albúmina fabricada de acuerdo con las especificaciones de Farmacopea Europea por los procesos establecidos.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Alburex 250 g/l a un paciente, se deje constancia del nombre y el número de lote para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Raramente pueden aparecer reacciones leves como, por ejemplo, sofoco, urticaria, fiebre y náuseas. Normalmente, estas reacciones remiten rápidamente al disminuir la velocidad de perfusión o al detener la perfusión. Muy raramente pueden aparecer reacciones alérgicas graves como el shock anafiláctico.

En estos casos, la perfusión debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla resumen siguiente presenta las reacciones adversas que se han observado con Albúmina Humana Behring 20% durante la fase de post-comercialización, según el sistema de clasificación de órganos MedDRA (SOC y nivel de término preferido).

Como el informar de reacciones adversas una vez comercializado el medicamento es un acto voluntario y se desconoce el tamaño de la población de pacientes, no se puede calcular la frecuencia de dichas reacciones. Por esta razón se utiliza el término “desconocida” como categorías de frecuencia, ya que no se puede calcular con los datos disponibles.

MedDRA Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia y shock)	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Desconocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sofoco, urticaria	Desconocida
Trastornos generales y en el sitio de administración	Fiebre	Desconocida

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



Interacciones

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos

Vía de administración

IV – Intravenosa

Dosificación y grupo etario

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades del paciente.

Posología

La dosis necesaria depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. La dosis necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina. Cuando se administra albúmina humana, la situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente. Esto puede incluir:

- la tensión arterial y la frecuencia cardíaca
- la presión venosa central
- la presión de enclavamiento arterial pulmonar
- la diuresis
- los electrolitos
- el hematocrito o la hemoglobina. Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) se ajustará a los requisitos individuales del paciente.

Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por vía intravenosa o también se puede diluir en una solución isotónica (por ejemplo, solución de glucosa al 5% o de cloruro sódico al 0,9%). La velocidad de perfusión debe ajustarse a las circunstancias concretas de cada caso y a la indicación.

En la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de recambio.

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. 2020003987 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.18, 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.

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



- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201238378
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20201238378

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.6.18., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 1 litro contiene proteína plasmática con al menos un 96% de albúmina humana 250,0 g

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Restablecimiento y mantenimiento del volumen circulatorio, cuando se haya demostrado un déficit de volumen y el uso de un coloide se considere apropiado.

La elección de albúmina en vez de un coloide artificial dependerá de la situación clínica del paciente y estará basada en recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la albúmina o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias

Si existen sospechas de reacciones alérgicas o anafilácticas, se debe suspender de inmediato la perfusión. En caso de shock, el tratamiento a implementar debe ajustarse a las normas estándar vigentes para el shock. La albúmina debe usarse con precaución en los casos en que la hipervolemia y sus consecuencias o la hemodilución puedan representar un riesgo especial para el paciente.

Ejemplos de estas condiciones son:

- la insuficiencia cardíaca descompensada,
- la hipertensión,
- las varices esofágicas

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



- el edema pulmonar,
- la diátesis hemorrágica,
- la anemia grave,
- la anuria renal o postrenal.

Las soluciones de 250g/l de albúmina humana contienen cantidades relativamente bajas de electrolitos en relación con las soluciones de 40/50 g/l de albúmina humana. Cuando se administre albúmina, debe controlarse el balance electrolítico del paciente y en caso necesario tomar las medidas adecuadas para restablecer o mantener el equilibrio del mismo.

Cuando sea necesario reponer volúmenes comparativamente grandes, se deberá controlar la coagulación y el hematocrito. Es necesario garantizar la sustitución adecuada de otros componentes sanguíneos (factores de coagulación, electrolitos, plaquetas y eritrocitos).

Si la dosis y la velocidad de perfusión no se han ajustado a la situación circulatoria del paciente puede producirse hipervolemia. Ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (cefalea, disnea, ingurgitación yugular) o aumento de la tensión arterial, incremento de la presión venosa y edema pulmonar, debe interrumpirse la perfusión de inmediato.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para comprobar la ausencia de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos eficaces en el proceso de fabricación para eliminar o inactivar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

No hay informes de transmisiones de virus demostradas con albúmina fabricada de acuerdo con las especificaciones de Farmacopea Europea por los procesos establecidos.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Alburex 250 g/l a un paciente, se deje constancia del nombre y el número de lote para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Reacciones adversas

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



Resumen del perfil de seguridad

Raramente pueden aparecer reacciones leves como, por ejemplo, sofoco, urticaria, fiebre y náuseas. Normalmente, estas reacciones remiten rápidamente al disminuir la velocidad de perfusión o al detener la perfusión. Muy raramente pueden aparecer reacciones alérgicas graves como el shock anafiláctico.

En estos casos, la perfusión debe interrumpirse de inmediato y se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla resumen siguiente presenta las reacciones adversas que se han observado con Albúmina Humana Behring 20% durante la fase de postcomercialización, según el sistema de clasificación de órganos MedD RA (SOC y nivel de término preferido).

Como el informar de reacciones adversas una vez comercializado el medicamento es un acto voluntario y se desconoce el tamaño de la población de pacientes, no se puede calcular la frecuencia de dichas reacciones. Por esta razón se utiliza el término “desconocida” como categorías de frecuencia, ya que no se puede calcular con los datos disponibles.

MedDRA Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema immune	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia y shock)	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Desconocida
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Sofoco, urticaria	Desconocida
Trastornos generales y en el sitio de administración	Fiebre	Desconocida

Interacciones

No se conocen interacciones específicas de la albúmina humana con otros medicamentos

Vía de administración

IV – Intravenosa

Dosificación y grupo etario

La concentración de la preparación de albúmina, la dosis y la velocidad de perfusión deben ajustarse a las necesidades del paciente.

Posología

La dosis necesaria depende del peso del paciente, de la gravedad del traumatismo o de la enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. La dosis

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



necesaria se basará en la medición del volumen circulante y no en la determinación de los niveles plasmáticos de albúmina. Cuando se administra albúmina humana, la situación hemodinámica del paciente debe ser valorada regularmente. Esto puede incluir:

- la tensión arterial y la frecuencia cardíaca
- la presión venosa central
- la presión de enclavamiento arterial pulmonar
- la diuresis
- los electrolitos
- el hematocrito o la hemoglobina. Población pediátrica

La posología en niños y adolescentes (0-18 años) se ajustará a los requisitos individuales del paciente.

Forma de administración

La albúmina humana se puede administrar por vía intravenosa o también se puede diluir en una solución isotónica (por ejemplo, solución de glucosa al 5% o de cloruro sódico al 0,9%).

La velocidad de perfusión debe ajustarse a las circunstancias concretas de cada caso y a la indicación.

En la plasmaféresis, la velocidad de perfusión debe ajustarse a la velocidad de recambio.

Condición de venta

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegados mediante radicado No. 20201238378.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto ALBUREX® se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la

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



normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.25. STAMARIL®

Expediente : 47855
Radicado : 20211241368
Fecha : 16/11/2021
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:

STAMARIL está indicado para la inmunización activa contra la fiebre amarilla en personas:

- que viajen, estén de paso o vivan en una zona endémica,
- 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, ver posología.

Para cumplir con la normativa sobre vacunas y ser reconocidas oficialmente, las vacunas contra la fiebre amarilla se deben administrar 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.

Contraindicaciones:

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



Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes del producto 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, idiopática o a consecuencia de un tratamiento con corticoides por vía sistémica (en dosis superiores a las utilizadas por vía tópica o por inhalación), o debida a radioterapia o a medicamentos citotóxicos.

Historia de disfunción del timo (incluyendo miastenia gravis, timoma, timectomía).

Infección sintomática por VIH.

Infección asintomática por VIH cuando se acompaña de función inmune disminuida probada

Enfermedad febril moderada o grave o enfermedad aguda.

Precauciones y advertencias:

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.

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



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. Hasta la fecha, la mayoría de los casos de YELAND 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.

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. Los antecedentes de afecciones del timo también han sido reconocidos como un factor de riesgo potencial.

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 vuelto 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

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



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.

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 tengan un riesgo significativo de infectarse con la 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 del 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.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

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



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.

Los casos de reacciones adversas graves como la hipersensibilidad intensa o las reacciones anafilácticas, la enfermedad neurotrópica o viscerotrópica (YELAND; YEL-AVD) se han informado después de la comercialización (ver subsecciones b. Lista tabulada de reacciones adversas y c. Descripción de reacciones adversas seleccionadas).

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)

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Clasificación 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‡
	No conocida	Parestesia

Clasificación de órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
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 e. 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. La YEL-AND puede manifestarse como fiebre alta con cefalea que puede evolucionar, e incluir uno o más de los siguientes síntomas: confusión, letargo, encefalitis, encefalopatía o meningitis. Se han notificado otros signos y síntomas neurológicos que incluyen convulsiones, síndrome de Guillain-Barré y déficits neurológicos focales.

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

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





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 se ha reconocido como un posible factor de riesgo para YEL-AVD y YEL-AND.

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



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: “Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet: www.ansm.sante.fr.

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 (p.ej. agentes citotóxicos, corticoides por vía sistémica, en dosis superiores a las utilizadas normalmente por vía tópica o por inhalación).

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.

Vía de administración: Intramuscular y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vacunación primaria

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

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.

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.

Personas mayores:

La dosis es la misma que para los adultos. Sin embargo, debido a 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.

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.

Se podría necesitar la revacunación con una dosis de 0,5 ml en algunos sujetos que hayan tenido una respuesta inmunitaria insuficiente tras la vacunación primaria. La revacunación también podría ser necesaria, dependiendo de las recomendaciones oficiales de las autoridades sanitarias locales, como condición de entrada en algunos países.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211241368
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20211241368

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



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad y del Laboratorio Físicoquímico de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

3.6.26. MERIONAL® 75 UI

Expediente: 19951127
Radicado: 20201225971 / 20211242649
Fecha: 17/11/2021
Interesado: Centro de biomedicina reproductiva del Valle S.A Fecundar

Composición:
Cada 1ml contiene Gonadotropina menopáusica humana (HMG) menotropina, equivalente a 75 U.I. de FSH y hormona luteinizante 75 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable

Indicaciones.

Estimulación de la maduración folicular. Tratamiento de la esterilidad funcional femenina causada por anovulación o insuficiente secreción hipofisaria alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH. Previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados, eliminando todos los casos cuya patología o condiciones particulares no garanticen una terapia exitosa. Esto es aplicable en los siguientes casos:

- Embarazo y lactancia. Menopausia prematura.
- Conocida Hipersensibilidad a las gonadotropinas o algunos de los excipientes.
- Insuficiencia primaria ovárica (hipergonadotrópica, hipogonadismo).
- Esterilidad con deterioro de maduración folicular normal (por ejemplo, debido a factores cervicales), excepto pacientes quienes forman parte de un programa médico de reproducción asistida.

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



- Quistes ováricos no debidos a síndrome de poliquísticos. Sangrado ginecológico de origen indeterminado.
- Insuficiencia ovárica hipergonadotrópica. Hiperprolactinemia
- Endocrinopatía de origen tiroideo o suprarrenal.
- Carcinoma ovárico, uterino o mamario
- Tumor de glándula pituitaria o hipotálamo.

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Un tratamiento con gonadotropina debe ser dado exclusivamente por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de Fertilidad. Cualquier otra causa de problemas de infertilidad debe ser antes (mecánica inmunológica o andrológica).

Por otra parte, se debe garantizar el acceso a los equipos necesarios para realizar los controles clínicos y endocrinológicos.

Antes de comenzar el tratamiento, se deben realizar minuciosas investigaciones de la infertilidad de los pacientes y sus quejas y excluir cualquiera otra posible contraindicación para el embarazo. Ambos, el paciente y su pareja deben ser informados que un tratamiento de infertilidad con gonadotropinas podría incrementar el riesgo de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y abortos espontáneos.

Advertencias

En embarazos que se presenten después de inducción de la ovulación con preparados gonadotrópicos hay un riesgo aumentado de abortos y de partos múltiples por lo que se recomienda el control médico muy cercano

Reacciones Adversas:

Irritación en el lugar de la inyección, se podría presentar fiebre en algunos casos raros. Podrían ocurrir síntomas gastrointestinales, inflamación, dolor abdominal y tensión mamaria. Un leve o moderado agrandamiento ovárico y formación de quistes de ovario también son posibles. Hiperestimulación ovárica severa es rara. En raros casos trombosis intravascular y embolia, así como oclusiones periféricas y cerebrales fueron asociados con el tratamiento con HMG/HCG, incluso si la hiperestimulación ovárica no ocurrió.

Interacciones:

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



FSH y LH son eliminadas en dos fases. En ambas fases la vida media biológica de FSH es más larga que la de LH. Los siguientes valores fueron encontrados en 5 pacientes sometidas a hipofisectomía:

1ra. fase: FSH - 4 horas, LH 20 minutos 2da. fase: FSH - 70 horas, LH 4 horas
La vida media de HCG es alrededor de dos días, sin embargo, después de reiteradas inyecciones i.m. de otra preparación de HCG no se detectó estimulación sistemática de actividad LH posiblemente porque la cantidad de HCG requerida para la preparación es muy limitada.

vía de administración: Intramuscular y Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Merional puede ser administrado por inyección intramuscular o subcutánea.

Inducción de ovulación: El fin del tratamiento es llevar un solo folículo de Graaf a la maduración en espacio de pocos días con una inyección de gonadotropina coriónica humana (HCG)

La maduración folicular es evaluada por controles hormonales y exámenes clínicos. Los controles hormonales incluyéndolos análisis de niveles de estrógeno en el plasma.

El examen clínico incluye la curva de la temperatura basal, la evacuación del moco cervical y la determinación del tamaño de los folículos por ultrasonido.

La administración de Merional se continuará hasta que los niveles de estrógeno y las dimensiones foliculares indiquen que la paciente está en la fase PRE- ovulatoria⁹:

Plasma estrógeno 300-800 pg (1.1-2.9 pMol) / mL. Diámetro aproximado del folículo dominante 18-22mm. Índice cervical de acuerdo a máster puntos de cada 12. Estos dos planes de tratamiento son utilizados:

Plan 1: Administración diaria

La primera administración de 1 vial de Merional 75UI i.m. O s.c. Debe aplicarse en el cuarto día a quinto día de la menstruación espontánea o inducida. El tratamiento de una dosis de 1 vial de Merional 75UI diario, debe durar por 7 a 12 días máximo o hasta que se obtenga una adecuada maduración folicular.

Cuando es usado conjuntamente con FSH, como sugieren un número de protocolos de tratamiento, la dosis de Merional debe ser reducida consecuentemente. El resultado es evaluado diariamente por ultrasonido y control de estrógeno. Si el resultado deseado no es obtenido, el tratamiento puede ser discontinuado o seguir con una dosis de 2 viales/día.

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



Las dosis diarias excedentes de 150UI pueden ser administradas sólo cuando el paciente se mantiene permanentemente bajo control. La dosis más alta no debe exceder de 450UI de HMG (6 viales de Merional) al día. Si por el contrario los niveles de estrógeno en el plasma aumentan muy rápido (100% en 2-3 días). La dosis de Merional debe ser reducida en concordancia. 24 a 48 después de la última inyección de Merional, se puede administrar una única dosis de 5000 a 10000UI de HCG i.m., Siempre que los resultados clínicos y bioquímicos del tratamiento muestran una apropiada pero no excesiva estimulación folicular.

La ovulación generalmente se da 32 a 48 horas más tarde. En caso de falla, la administración de HCG puede repetirse.

Plan 2: Administración cada 2 días.

En este protocolo de tratamiento Merional es administrado cada dos días. Todas las otras condiciones (inicio, duración monitoreo del tratamiento, administración de HCG) son las mismas que se describen en el Plan 1. La primera de los dos planes terapéuticos es comúnmente la más usada. La pareja debe ser avisada que debe tener relaciones sexuales diarias, comenzando el día antes de la administración de HCG hasta que la ovulación se manifieste. El aumento de la temperatura basal debe confirmarla. Si no ocurre embarazo a pesar de la ovulación, el tratamiento puede continuarse siguiendo el mismo protocolo por lo menos 2 cursos de tratamiento. Un curso de tratamiento a las dosis más altas debe ser seguido solo en caso de fallas persistentes y bajo un estricto monitoreo de ultrasonido y endocrinológico.

Inducción de un crecimiento folicular múltiple, durante una técnica médica de reproducción asistida.

La dosis de Merional debe ser adaptada a cada paciente de acuerdo a los resultados obtenidos de los controles hormonales diarios y por ultrasonido.

1ra. fase: administrar 150 a 300UI de Merional i.m. O s.c. Diarios comenzando el tercer día del ciclo hasta obtener un suficiente crecimiento folicular. Si como se sugiere en varios protocolos, Merional es administrado junto con FSH la dosis del anterior debe ser reducida en concordancia.

2da. fase: La ovulación es inducida con una inyección de 5000 a 10000UI de HCG

condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012330 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin

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



de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20201225971

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado y dado que presentó respuesta satisfactoria a los requerimientos emitidos en el Acta No. 06 de 2021, numeral 3.6.9., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda continuar con el proceso de renovación del Registro Sanitario para el producto de la referencia, teniendo en cuenta que la información permite concluir que no se han presentado cambios que modifiquen el balance riesgo / beneficio del producto de la referencia, con la siguiente información:

Composición:

Cada 1ml contiene Gonadotropina menopáusica humana (HMG) menotropina, equivalente a 75 U.I. de FSH y hormona luteinizante 75 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstruir a solución inyectable

Indicaciones.

Estimulación de la maduración folicular. Tratamiento de la esterilidad funcional femenina causada por anovulación o insuficiente secreción hipofisaria alternativa en la inducción de la ovulación en pacientes con infertilidad secundaria a ovarios poliquísticos o déficit en la producción de FSH. Previo estudio de la paciente que lleve una precisión diagnosticada.

Contraindicaciones:

Los pacientes deben ser cuidadosamente seleccionados, eliminando todos los casos cuya patología o condiciones particulares no garanticen una terapia exitosa. Esto es aplicable en los siguientes casos:

- Embarazo y lactancia. Menopausia prematura.
- Conocida Hipersensibilidad a las gonadotropinas o algunos de los excipientes.
- Insuficiencia primaria ovárica (hipergonadotrópica, hipogonadismo).

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



- **Esterilidad con deterioro de maduración folicular normal (por ejemplo, debido a factores cervicales), excepto pacientes quienes forman parte de un programa médico de reproducción asistida.**
- **Quistes ováricos no debidos a síndrome de poliquísticos. Sangrado ginecológico de origen indeterminado.**
- **Insuficiencia ovárica hipergonadotrópica. Hiperprolactinemia**
- **Endocrinopatía de origen tiroideo o suprarrenal.**
- **Carcinoma ovárico, uterino o mamario**
- **Tumor de glándula pituitaria o hipotálamo.**

Precauciones y advertencias:

Precauciones

Un tratamiento con gonadotropina debe ser dado exclusivamente por un médico especialista con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de problemas de Fertilidad. Cualquier otra causa de problemas de infertilidad debe ser antes (mecánica inmunológica o andrológica).

Por otra parte, se debe garantizar el acceso a los equipos necesarios para realizar los controles clínicos y endocrinológicos.

Antes de comenzar el tratamiento, se deben realizar minuciosas investigaciones de la infertilidad de los pacientes y sus quejas y excluir cualquiera otra posible contraindicación para el embarazo. Ambos, el paciente y su pareja deben ser informados que un tratamiento de infertilidad con gonadotropinas podría incrementar el riesgo de hiperestimulación ovárica, embarazos múltiples y abortos espontáneos.

Advertencias

En embarazos que se presenten después de inducción de la ovulación con preparados gonadotrópicos hay un riesgo aumentado de abortos y de partos múltiples por lo que se recomienda el control médico muy cercano

Reacciones Adversas:

Irritación en el lugar de la inyección, se podría presentar fiebre en algunos casos raros. Podrían ocurrir síntomas gastrointestinales, inflamación, dolor abdominal y tensión mamaria. Un leve o moderado agrandamiento ovárico y formación de quistes de ovario también son posibles. Hiperestimulación ovárica severa es rara. En raros

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



casos trombosis intravascular y embolia, así como oclusiones periféricas y cerebrales fueron asociados con el tratamiento con HMG/HCG, incluso si la hiperestimulación ovárica no ocurrió.

Interacciones:

FSH y LH son eliminadas en dos fases. En ambas fases la vida media biológica de FSH es más larga que la de LH. Los siguientes valores fueron encontrados en 5 pacientes sometidas a hipofisectomía:

1ra. fase: FSH - 4 horas, LH 20 minutos 2da. fase: FSH - 70 horas, LH 4 horas

La vida media de HCG es alrededor de dos días, sin embargo, después de reiteradas inyecciones i.m. de otra preparación de HCG no se detectó estimulación sistemática de actividad LH posiblemente porque la cantidad de HCG requerida para la preparación es muy limitada.

vía de administración: Intramuscular y Subcutánea

Dosificación y grupo etario:

Merional puede ser administrado por inyección intramuscular o subcutánea.

Inducción de ovulación: El fin del tratamiento es llevar un solo folículo de Graaf a la maduración en espacio de pocos días con una inyección de gonadotropina coriónica humana (HCG).

La maduración folicular es evaluada por controles hormonales y exámenes clínicos. Los controles hormonales incluyéndolos análisis de niveles de estrógeno en el plasma.

El examen clínico incluye la curva de la temperatura basal, la evacuación del moco cervical y la determinación del tamaño de los folículos por ultrasonido.

La administración de Merional se continuará hasta que los niveles de estrógeno y las dimensiones foliculares indiquen que la paciente está en la fase PRE- ovulatoria9:

Plasma estrógeno 300-800 pg (1.1-2.9 pMol) / mL. Diámetro aproximado del folículo dominante 18-22mm. Índice cervical de acuerdo a máster puntos de cada 12. Estos dos planes de tratamiento son utilizados:

Plan 1: Administración diaria

La primera administración de 1 vial de Merional 75UI i.m. O s.c. Debe aplicarse en el cuarto día a quinto día de la menstruación espontánea o inducida. El

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



tratamiento de una dosis de 1 vial de Merional 75UI diario, debe durar por 7 a 12 días máximo o hasta que se obtenga una adecuada maduración folicular.

Cuando es usado conjuntamente con FSH, como sugieren un número de protocolos de tratamiento, la dosis de Merional debe ser reducida consecuentemente. El resultado es evaluado diariamente por ultrasonido y control de estrógeno. Si el resultado deseado no es obtenido, el tratamiento puede ser discontinuado o seguir con una dosis de 2 viales/día.

Las dosis diarias excedentes de 150UI pueden ser administradas sólo cuando el paciente se mantiene permanentemente bajo control. La dosis más alta no debe exceder de 450UI de HMG (6 viales de Merional) al día. Si por el contrario los niveles de estrógeno en el plasma aumentan muy rápido (100% en 2-3 días). La dosis de Merional debe ser reducida en concordancia. 24 a 48 después de la última inyección de Merional, se puede administrar una única dosis de 5000 a 10000UI de HCG i.m., Siempre que los resultados clínicos y bioquímicos del tratamiento muestran una apropiada pero no excesiva estimulación folicular.

La ovulación generalmente se da 32 a 48 horas más tarde. En caso de falla, la administración de HCG puede repetirse.

Plan 2: Administración cada 2 días.

En este protocolo de tratamiento Merional es administrado cada dos días.

Todas las otras condiciones (inicio, duración monitoreo del tratamiento, administración de HCG) son las mismas que se describen en el Plan 1. La primera de los dos planes terapéuticos es comúnmente la más usada. La pareja debe ser avisada que debe tener relaciones sexuales diarias, comenzando el día antes de la administración de HCG hasta que la ovulación se manifieste. El aumento de la temperatura basal debe confirmarla. Si no ocurre embarazo a pesar de la ovulación, el tratamiento puede continuarse siguiendo el mismo protocolo por lo menos 2 cursos de tratamiento. Un curso de tratamiento a las dosis más altas debe ser seguido solo en caso de fallas persistentes y bajo un estricto monitoreo de ultrasonido y endocrinológico.

Inducción de un crecimiento folicular múltiple, durante una técnica médica de reproducción asistida.

La dosis de Merional debe ser adaptada a cada paciente de acuerdo a los resultados obtenidos de los controles hormonales diarios y por ultrasonido.

1ra. fase: administrar 150 a 300UI de Merional i.m. O s.c. Diarios comenzando el tercer día del ciclo hasta obtener un suficiente crecimiento folicular. Si como se sugiere en

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



varios protocolos, Merional es administrado junto con FSH la dosis del anterior debe ser reducida en concordancia.

2da. fase: La ovulación es inducida con una inyección de 5000 a 10000UI de HCG

condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 9.1.6.0.N10 y 9.1.8.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante radicado No. 20201225971.

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

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

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

3.6.27. ENOXAPARINA SODICA INYECTABLE 40 MG / 0.4 ML

Expediente : 20010473
Radicado : 20211206236
Fecha : 08/10/2021
Interesado : Proclín Pharma S.A

Composición:
Cada 0,4 mL contiene 40 mg de Enoxaparina sódica

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

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



Enoxaparina sódica es una heparina de bajo peso molecular [LMWH] indicada en:

- Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa (ETV), en particular cuando puede estar asociada con cirugía ortopédica o general.
- Profilaxis del tromboembolismo en pacientes médicos confinados acama debido a una enfermedad aguda incluyendo insuficiencia cardíaca, falla respiratoria, infección severa y enfermedades reumáticas.
- Tratamiento de trombosis venosa profunda (TVP), con o sin embolismo pulmonar.
- Tratamiento de angina inestable y del infarto de miocardio sin onda Q, administrado concomitantemente con aspirina.
- Prevención de la formación de trombos en la circulación extracorpórea durante la hemodiálisis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la enoxaparina sódica, a la heparina o sus derivados incluyendo otras Heparinas de Bajo Peso Molecular.
- Sangrado importante activo y condiciones con un alto riesgo de hemorragia no controlable, incluyendo accidente cerebro vascular hemorrágico reciente.
- Endocarditis séptica.
- Antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes.

Precauciones y advertencias:

1. No administrar por vía intramuscular.

2. Hemorragias:

Como con cualquier otro anticoagulante, puede producirse sangrado en cualquier parte del cuerpo. En caso de sangrado, debe investigarse el origen de la hemorragia e instaurarse el tratamiento adecuado. La enoxaparina sódica, igual que cualquier otra terapia anticoagulante, debe usarse con precaución en condiciones que aumenten el potencial de sangrado, como:

- desórdenes de la hemostasis
- historia de úlcera péptica
- accidente isquémico reciente
- hipertensión arterial severa no controlada
- retinopatía diabética
- neurocirugía o cirugía oftalmológica reciente
- uso concomitante de medicaciones que afecten la hemostasis

3. No intercambiar Enoxaparina sódica con otras heparinas de bajo peso molecular dado que difieren en su proceso de fabricación, pesos moleculares, actividades antiXa

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



específicas, unidades y dosis, y consecuentemente, en su farmacocinética y actividades biológicas asociadas (por ej. actividad anti-IIa, e interacciones plaquetarias). Se requiere, por lo tanto, especial atención y cumplimiento de las instrucciones específicas de uso proporcionadas por el laboratorio.

4. Al igual que otros anticoagulantes, la inyección de enoxaparina debe usarse con extrema precaución en las situaciones con aumento de riesgo de hemorragia, tales como alteraciones de la coagulación, insuficiencia hepática, historia de úlcera péptica, hipertensión arterial grave no controlada, retinopatía hipertensiva o diabética, anestesia espinal o epidural, permanencia de catéteres intratecales o postoperatorio inmediato oftalmológico o neurológico, uso concomitante de medicación que tenga efecto sobre la homeostasis.

5. Anestesia espinal/epidural: En pacientes sometidos a anestesia espinal/epidural o a punción lumbar, la administración de enoxaparina sódica con fines profilácticos se ha asociado raramente a la aparición de hematomas neuroaxiales, con el resultado final de parálisis prolongada o permanente. Este riesgo se incrementa por el uso de enoxaparina sódica a dosis elevadas, por el uso de catéteres epidurales o espinales postoperatorios, la administración concomitante de medicamentos con efecto sobre la coagulación como antiinflamatorios no esteroídicos (AINES), antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, y por las punciones neuroaxiales traumáticas o repetidas o en pacientes con un historial de cirugía espinal o deformidad espinal.

- Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado al uso concomitante de enoxaparina sódica y la anestesia/analgesia epidural o espinal, se deberá considerar el perfil farmacocinético del fármaco. La inserción y retirada del catéter se realizará mejor cuando el efecto anticoagulante de la enoxaparina sea bajo; sin embargo, no se conoce el tiempo exacto para alcanzar un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo.

- A la hora de decidir el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de enoxaparina y la inserción o retirada de un catéter espinal/ epidural, deben tenerse en cuenta las características del paciente y del producto, debiendo de transcurrir al menos 2 horas después de la administración de enoxaparina a dosis más bajas (20 mg una vez al día, 30 mg una vez o dos veces al día o 40 mg una vez al día), y al menos 24 horas después de la administración a dosis superiores (0,75 mg/kg dos veces al día, 1 mg/kg dos veces al día, o 1,5 mg/kg una vez al día). Los niveles Anti-Xa aún son detectables en estos puntos de tiempo, y este retraso no es una garantía de que el hematoma neuroaxial será evitado. Los pacientes que reciban la dosis de 0,75 mg/kg dos veces al día o la dosis de 1 mg/kg dos veces al día no deben recibir la segunda dosis de enoxaparina en el régimen "dos veces al día" para permitir un retraso mayor antes de la inserción o retirada del catéter. Igualmente, aunque no se puede realizar una recomendación específica para programar una dosis posterior de enoxaparina después de la retirada del catéter, se debe considerar el retraso de la siguiente dosis

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



durante al menos 4 horas, basándose en una evaluación del riesgo-beneficio considerando tanto el riesgo para trombosis como el riesgo de sangrado, en el contexto del procedimiento y los factores de riesgo del paciente. Para pacientes con depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$, son necesarias consideraciones adicionales porque la eliminación de enoxaparina es más prolongada, considerar el doble del tiempo para la remoción del catéter, en al menos 24 horas para la dosis más baja prescrita de enoxaparina (30mg una vez al día) y al menos 48 horas para la dosis más alta (1mg/kg/día).

- Si bajo criterio médico se decide administrar tratamiento anticoagulante durante un procedimiento anestésico espinal/epidural o punción lumbar, se debe controlar de forma frecuente al paciente para detectar precozmente cualquier signo o síntoma de déficit neurológico, como dolor lumbar, déficit sensorial y motor (entumecimiento y debilidad de extremidades inferiores) y trastornos funcionales del intestino o vejiga. El personal de enfermería debe ser entrenado para detectar tales signos y síntomas. Asimismo, se advertirá a los pacientes que informen inmediatamente al médico o personal de enfermería si experimentan cualquiera de los síntomas antes descritos.

- Si se sospecha la aparición de algún signo o síntoma sugestivo de hematoma espinal o epidural deben realizarse las pruebas diagnósticas con carácter de urgencia e instaurar el tratamiento adecuado, incluyendo la descompresión medular.

- Hemorragia en pacientes de edad avanzada En pacientes de edad avanzada, no se observó aumento de la tendencia a la hemorragia, a las dosis usadas en la profilaxis. En pacientes de edad avanzada (especialmente los pacientes con edad igual o mayor de 80 años) puede aumentar el riesgo de complicaciones hemorrágicas a la dosis terapéutica. Se recomienda una cuidadosa monitorización clínica.

- Insuficiencia renal En pacientes con insuficiencia renal, existe un aumento de la exposición a la Enoxaparina sódica, con la consecuente elevación del riesgo de hemorragia. Ya que la exposición a la enoxaparina sódica está incrementada significativamente en los pacientes con insuficiencia renal severa (Depuración de creatinina $<30\text{mL/min}$), se recomienda reajustar las dosis tanto para las dosis en los rangos terapéutico y profiláctico. Aunque no se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina 50-80 mL/min) y moderada (depuración de creatinina 30-50 mL/min) se aconseja un cuidadoso monitoreo clínico. Bajo peso Se ha observado un incremento en la exposición a la enoxaparina sódica con dosis profilácticas (sin ajuste por peso) en mujeres de bajo peso ($<45\text{ kg}$) y en hombres de bajo peso ($<57\text{ kg}$), lo que puede favorecer un mayor riesgo de sangrado. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso monitoreo clínico en estos pacientes. Pacientes obesos Los pacientes obesos tienen un mayor riesgo de tromboembolismo. La seguridad y eficacia de dosis profilácticas en pacientes obesos ($\text{IMC} > 30\text{ kg/m}^2$) aún no ha sido determinada plenamente y no hay consenso sobre el ajuste de la dosis. Estos pacientes deben ser observados cuidadosamente para detectar signos y síntomas de tromboembolismo.

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



- Procedimientos de revascularización coronaria percutánea Para minimizar el riesgo de hemorragia después de la instrumentación vascular durante el tratamiento de la angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y en infarto agudo miocardio con elevación del segmento ST, se han de respetar de forma exacta los intervalos posológicos de tiempo recomendados para Enoxaparina sódica. Es importante conseguir la Hemostasis en el lugar de la punción tras llevar a cabo la ICP. En caso de utilizar un dispositivo de cierre, se puede quitar la guía inmediatamente. Si se emplea un método de compresión manual, debe quitarse la guía 6 horas después de la última inyección de Enoxaparina endovenoso/SC. Si el tratamiento con Enoxaparina continúa, la siguiente dosis programada no debe administrarse antes de 6 a 8 horas después de la retirada de la guía. La zona donde se ha realizado el proceso debe observarse para detectar signos de hemorragia o formación de hematomas.

- Válvulas protésicas cardíacas El uso de Enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en pacientes con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. Se han notificado casos aislados de trombosis en prótesis valvulares cardíacas en pacientes en los que se administró enoxaparina como profilaxis. Ciertos factores confusos, incluyendo patologías de base y falta de datos clínicos limitan la evaluación de estos casos. Algunos de estos casos se dieron en embarazadas en las que las trombosis condujeron a un desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- Mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas El uso de Enoxaparina sódica como tromboprofilaxis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas no ha sido suficientemente estudiado. En un ensayo clínico en el que se administró enoxaparina sódica (1 mg/kg dos veces al día) a 8 mujeres embarazadas con válvulas protésicas cardíacas para reducir el riesgo de tromboembolismo, 2 de ellas desarrollaron coágulos que bloquearon la válvula que condujeron al desenlace fatal tanto para la madre como para el feto. Se han notificado casos aislados en post-comercialización de trombosis en mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas en los que se administró enoxaparina como tromboprofilaxis. Las mujeres embarazadas con prótesis valvulares cardíacas pueden tener un mayor riesgo de tromboembolismo.

- Pruebas de laboratorio: En las dosis empleadas para la profilaxis del tromboembolismo venoso, la enoxaparina sódica no modifica de forma significativa las pruebas de tiempo de sangrado y coagulación sanguínea global, ni afecta a la agregación plaquetaria o la unión de fibrinógeno a plaquetas. A dosis más elevadas, pueden aparecer incrementos en el tiempo de tromboplastina parcial activada (PTT) y en el tiempo de coagulación activado (ACT). Los aumentos de PTT y ACT no se correlacionan de forma lineal con el incremento de actividad antitrombótica de enoxaparina sódica y por tanto no son adecuados ni fiables para la monitorización de la actividad de Enoxaparina sódica.

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



- Monitorización del recuento de plaquetas Con las heparinas de bajo peso molecular también existe el riesgo de trombocitopenia inducida por la heparina y mediada por anticuerpos. Estas trombopenias aparecen habitualmente entre el día 5 y 21 después del comienzo del tratamiento con enoxaparina. Por lo tanto, es recomendable efectuar un recuento de plaquetas antes del comienzo de la terapia y después regularmente a lo largo del tratamiento con enoxaparina. En la práctica, ante cualquier descenso significativo (30 a 50 % del valor inicial) del recuento de plaquetas el tratamiento con enoxaparina debe interrumpirse inmediatamente e instaurarse otra terapia de sustitución. El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos. El uso de enoxaparina sódica en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inmunitaria inducida por heparina (HIT) durante los últimos 100 días o en presencia de anticuerpos circulantes está contraindicado. Los anticuerpos circulantes pueden persistir varios años. La enoxaparina sódica debe ser utilizada con extrema precaución en pacientes con antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (HIT) (más de 100 días) sin la presencia de anticuerpos circulantes. La decisión de utilizar enoxaparina sódica en tales casos debe realizarse luego de evaluar el riesgo/beneficio y luego de considerar otros tratamientos alternativos no heparínicos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Dado que no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas y porque los estudios en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento se debe usar durante el embarazo sólo si el médico ha establecido una necesidad imperiosa.

Lactancia Como precaución, las madres amamantando que reciben enoxaparina sódica deben ser advertidas que eviten la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas La enoxaparina no tiene efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Se ha evaluado la enoxaparina en más de 15.000 pacientes que recibieron enoxaparina en ensayos clínicos.

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



Estos incluyeron 1.776 para profilaxis de trombosis venosa profunda sometidos a cirugía ortopédica o abdominal en pacientes con riesgo de complicaciones tromboembólicas, 1.169 para la profilaxis de trombosis venosa profunda en pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida, 559 para el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolismo pulmonar, 1.578 para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q y 10.176 para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

El régimen posológico de enoxaparina sódica administrado en estos ensayos clínicos varía dependiendo de las indicaciones. La dosis de enoxaparina sódica fue de 40 mg SC una vez al día para la profilaxis de la trombosis venosa profunda después de cirugía o pacientes no quirúrgicos con patología aguda y movilidad gravemente restringida. En el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) con o sin embolismo pulmonar (EP), los pacientes que recibían enoxaparina fueron tratados con una dosis de 1 mg/kg SC cada 12 horas o con una dosis de 1,5 mg/kg SC una vez al día. En los estudios clínicos para el tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q, la dosis fue de 1 mg/kg SC cada 12 horas y en el estudio clínico para el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, el régimen posológico de enoxaparina sódica fue de 30 mg IV en bolo, seguido de 1 mg/kg SC cada 12 horas.

Las reacciones adversas observadas en estos estudios clínicos y notificados en la experiencia post-comercialización se detallan a continuación.

Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($> 1/10$); frecuentes ($> 1/100$ a $1/1.000$ a $1/10.000$ a 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las reacciones adversas post-comercialización están designadas con una frecuencia “no conocida”.

Hemorragias: En estudios clínicos, las hemorragias fueron la reacción más frecuentemente notificada.

Éstas incluyeron hemorragias mayores, notificadas como máximo en el 4,2 % de los pacientes (pacientes quirúrgicos).

Algunos de estos casos tuvieron un desenlace fatal. Al igual que otros anticoagulantes, la hemorragia puede suceder en presencia de factores de riesgo asociados tales como: lesiones orgánicas susceptibles de sangrar, procesos invasivos o algunas asociaciones medicamentosas que afectan la hemostasia.

Trastornos vasculares:

- Profilaxis en pacientes quirúrgicos:
Muy frecuentes: Hemorragia*.
Raras: Hemorragia retroperitoneal
- Profilaxis en Pacientes no quirúrgicos:

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



Frecuentes: Hemorragia

- Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP:

Muy frecuentes: Hemorragia*.

Poco frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

- Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio (IM) sin onda Q:

Frecuentes: Hemorragia*.

Raras: Hemorragia retroperitoneal.

- Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo:

Frecuentes: Hemorragia*.

Poco Frecuentes: Hemorragia intracraneal, hemorragia retroperitoneal.

Tales como hematoma, equimosis en sitio diferente al lugar de administración, hematoma con herida, hematuria, epistaxis y hemorragia gastrointestinal.

En pacientes quirúrgicos, las complicaciones hemorrágicas se consideraron mayores: (1) si la hemorragia causó un evento clínico significativo, o (2) si estaban acompañadas por una disminución de la hemoglobina > 2 g/dL o transfusión de 2 o más unidades de productos sanguíneos. Las hemorragias retroperitoneales e intracraneales siempre se consideraron como mayores.

- Trombocitopenia y trombocitosis:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Profilaxis en pacientes quirúrgicos:

Muy frecuentes: Trombocitosis*

Frecuentes: Trombocitopenia.

- Profilaxis en pacientes no quirúrgicos:

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

- Tratamiento en pacientes TVP con o sin EP:

Muy frecuentes: Trombocitosis*.

Frecuentes: Trombocitopenia.

- Tratamiento en pacientes con angina inestable e infarto (FM) de miocardio sin onda Q:

Poco frecuentes: Trombocitopenia.

- Tratamiento en pacientes con IAMEST agudo:

Frecuentes: Trombocitosis*, Trombocitopenia.

Muy raras: Trombocitopenia, Inmunoalérgica* Incremento de plaquetas > 400 g/L

Otras reacciones adversas clínicamente relevantes:

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



Estas reacciones se describen a continuación, independientemente de las indicaciones, por clasificación de órganos del sistema, y enumeradas en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Todas las indicaciones:

- Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: Reacción alérgica

Raras: Reacción anafilactoide / anafiláctica.

- Trastornos hepatobiliares:

Muy frecuentes: Aumento de enzimas hepáticas (principalmente transaminasas).

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: Urticaria, prurito, eritema.

Poco frecuentes: Dermatitis bullosa.

- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Frecuentes: Hematoma en el punto de inyección, dolor en el punto de inyección, otras reacciones en el punto de inyección*

Poco frecuentes: Irritación local; necrosis cutánea en el punto de inyección.

- Exploraciones complementarias:

Raras: Hipercaliemia. Tales como edema en el punto de inyección, hemorragia, hipersensibilidad, inflamación, masa, dolor o reacción (no especificado de otra forma) **

Niveles de transaminasas > 3 veces del límite superior de normalidad.

Experiencia post-comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de Enoxaparina sódica después de su autorización. Las reacciones adversas derivan de notificaciones espontáneas y por tanto, la frecuencia es "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- Trastornos del sistema inmunológico.

Reacción anafilactoide/anafiláctica incluyendo shock.

- Trastornos del sistema nervioso

Dolor de cabeza.

- Trastornos vasculares

Se han notificado casos de hematoma intradural (o hematoma neuroaxial) con el uso concomitante de Enoxaparina sódica y anestesia intradural/epidural o punción intradural.

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



Estas reacciones resultaron en diversos grados de daños neurológicos a largo plazo o en parálisis permanente.

- Trastornos de la sangre y del tejido linfático:

Anemia hemorrágica

Casos de trombocitopenia inmunoalérgica con trombosis; en algunos de ellos la trombosis se complicó con infartos de órganos o isquemia de las extremidades. Eosinofilia.

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Vasculitis cutánea, necrosis cutánea normalmente sobrevenida en el punto de inyección (estos fenómenos habitualmente son precedidos por la aparición de púrpura o de placas eritomatosas, infiltradas y dolorosas).

Se debe suspender el tratamiento con enoxaparina sódica:

--Nódulos en el lugar de inyección (nódulos inflamados, que no consisten en un enquistamiento de enoxaparina).

Estos problemas desaparecen en unos días y no debe interrumpirse el tratamiento por ellos.

Alopecia. Trastornos hepatobiliares:

--Lesión hepática hepatocelular

--Lesión hepática colestásica.

- Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo:

--Osteoporosis después del tratamiento a largo plazo (mayor de 3 meses).

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Se recomienda, antes del tratamiento con Enoxaparina sódica, interrumpir la utilización de aquellos fármacos que afecten a la hemostasia a menos que estén estrictamente indicados.

Sustancias que interfieren los mecanismos de la coagulación:

-Ácido acetilsalicílico, otros salicilatos y antiinflamatorios no esteroides (vía sistémica), incluido ketorolaco.

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



- Anticoagulantes orales y trombolíticos.
 - Glucocorticoides (vía sistémica): la administración de enoxaparina aumenta el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados.
- Inhibidores de la agregación plaquetaria:
- Ticlopidina, dipyridamol, sulfinpirazona.
 - Dextrano 40 (vía parenteral), clopidogrel.
 - Otros agentes antiplaquetarios como son los antagonistas IIa/IIIa.

Si la asociación de estos medicamentos y enoxaparina sódica es necesaria se recomienda proceder a una estrecha monitorización clínica y de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa y subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Un miligramo de enoxaparina tiene una actividad anti Xa de 100 UI, aproximadamente.

General

A) Profilaxis de la Enfermedad Tromboembólica venosa En pacientes quirúrgicos: En pacientes con riesgo moderado de tromboembolismo (por ejemplo, en cirugía abdominal), la posología recomendada de enoxaparina sódica es de 20 mg ó 40 mg (2.000 UI o 4.000UI respectivamente) una vez al día, en inyección subcutánea. La primera inyección se efectuará alrededor de 2 horas antes de la intervención. En los pacientes de alto riesgo tromboembólico (por ejemplo, en cirugía ortopédica), la posología recomendada de enoxaparina administrada por inyección subcutánea será de 40 mg (4.000 UI) una vez al día, administrando la primera inyección 12 horas antes de la intervención. El tratamiento con enoxaparina se prescribe usualmente por un período de 7 a 10 días. Un tratamiento más prolongado puede ser apropiado en algunos pacientes y el tratamiento debe continuarse por el tiempo en que persista el riesgo de tromboembolismo venoso y hasta que el paciente se vuelva ambulatorio. La terapia continuada con 40 mg una vez al día, por 3 semanas después de la terapia inicial ha resultado beneficiosa en cirugía ortopédica. Para recomendaciones especiales en lo referente a los intervalos de dosis para Anestesia Espinal / Epidural y Procedimientos de Revascularización Coronaria Percutánea: Ver Advertencias y Precauciones.

B) En Pacientes No Quirúrgicos (Pacientes Médicos) La dosis recomendada de enoxaparina sódica es de 40 mg, una vez al día, por inyección subcutánea. El tratamiento con enoxaparina sódica se prescribe por un mínimo de 6 días y se continúa hasta que el paciente pase a ser ambulatorio, por un máximo de 14 días. En condiciones normales, una dosis profiláctica de 20 mg (2.000 UI) o 40 mg (4.000 UI) no modifica las pruebas de coagulación, por lo que se hace innecesaria la monitorización rutinaria de dichas pruebas.

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



C) Tratamiento de la Trombosis Venosa Profunda Establecida (con o sin Embolia Pulmonar): La administración debe realizarse por vía subcutánea, inyectando o bien una vez al día 1,5 mg/kg de peso; o bien 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) dos veces al día. En pacientes con trastornos tromboembólicos complicados se recomienda la dosis de 1 mg/kg de peso dos veces al día. La duración del tratamiento es, generalmente, de 10 días. Salvo contraindicación expresa, debe iniciarse tratamiento anticoagulante por vía oral lo antes posible y continuar el tratamiento con enoxaparina hasta que se haya alcanzado el efecto anticoagulante terapéutico (2 a 3 de INR).

D) Prevención de la Trombosis Extracorpórea durante la Hemodiálisis La dosis recomendada es de 1 mg/kg de enoxaparina sódica. En pacientes con alto riesgo de hemorragia, la dosis deberá reducirse a 0,5 mg/kg para el doble acceso vascular o a 0,75 mg/kg para el acceso vascular único. Durante la hemodiálisis, la enoxaparina debe ser introducida en la línea arterial del circuito al inicio de la sesión de diálisis. El efecto de esta dosis es usualmente suficiente para una sesión de 4 horas; sin embargo, en caso de que se encuentren anillos de fibrina, por ejemplo, después de sesiones más prolongadas de lo normal, una dosis adicional de 0,5 -1 mg/kg puede ser administrada.

E) Tratamiento de Angina Inestable y del Infarto de Miocardio Sin Onda Q La dosis recomendada es 1 mg/kg de peso (100 UI/kg) cada 12 horas, por vía subcutánea y administrada conjuntamente con ácido acetil salicílico por vía oral (de 100-325 mg una vez al día). En estos pacientes debe prescribirse el tratamiento con enoxaparina sódica durante un mínimo de 2 días y continuar hasta la estabilización clínica. La duración máxima del tratamiento es 8 días.

F) Tratamiento del Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del Segmento ST La dosis recomendada es un único bolo de 30 mg administrado por vía endovenosa más una dosis de 1mg/kg por vía subcutánea (SC), seguido de la administración de 1 mg/kg por vía subcutánea cada 12 horas (un máximo de 100 mg sólo para cada una de las dos primeras dosis SC, seguido de 1 mg/kg SC para las dosis siguientes). Para la dosificación en pacientes de edad igual o superior a 75 años, ver la sección de Pacientes de edad avanzada. Cuando se administre conjuntamente con un trombolítico (fibrino específico o no-fibrino específico), deberá ser administrado entre 15 minutos antes y 30 minutos después de la administración del trombolítico. Puede administrarse de forma concomitante con ácido acetil salicílico.

La duración recomendada del tratamiento es de 8 días como máximo o hasta el alta del hospital (lo que suceda primero). Para pacientes sometidos a una Intervención Coronaria Percutánea (ICP): si la última dosis SC fue administrada dentro de las 8 horas anteriores al inflado del globo, no es necesario la administración de ninguna dosis adicional. Si la última dosis SC fue administrada en el periodo anterior a las 8 horas previas al inflado de globo, debe ser administrado un bolo vía endovenosa de 0,3 mg/kg.

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Observaciones generales:

Las jeringas precargadas están listas para su empleo y no deben ser purgadas antes de la inyección.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: Para el tratamiento del IAMEST en pacientes con edad mayor o igual a 75 años, no administrar inicialmente el bolo por vía endovenosa. Iniciar el tratamiento con 0,75 mg/kg SC cada 12 horas (sólo para las dos primeras dosis un máximo de 75 mg SC, seguido de 0,75 mg/kg SC para las siguientes dosis). Para el resto de indicaciones no se necesita ninguna reducción de la dosis, a menos que la función renal esté alterada.

Población Pediátrica: La seguridad y eficacia de la enoxaparina en niños no han sido establecidas.

Insuficiencia renal: Insuficiencia Renal severa: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min), se requiere un ajuste posológico, según se indica a continuación, ya que la exposición a la enoxaparina se incrementa significativamente en estos pacientes. Los siguientes ajustes de dosis son recomendados para dosis dentro del rango terapéutico:

Tratamiento de la Trombosis venosa profunda establecida	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
1.5 mg/kg SC una vez al día	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento de angina inestable e infarto de miocardio sin onda Q	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
1 mg/kg SC dos veces al día	1 mg/kg SC una vez al día
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes < 75 años	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC dos veces al día (máximo 100 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	30 mg bolo endovenoso más una dosis de 1 mg/kg SC seguido de 1mg/kg SC una vez al día (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)
Tratamiento del IAMEST agudo en pacientes ≥ 75 años	
Posología estándar	Insuficiencia renal grave
0,75 mg/kg SC dos veces al día sin administrar bolo IV inicial (máximo 75 mg para cada una de las dos primeras dosis SC)	1 mg/kg SC una vez al día sin administrar bolo endovenoso inicial (máximo 100 mg sólo para la primera dosis SC)

Se recomiendan los siguientes ajustes de la dosis para los rangos profilácticos de la enfermedad tromboembólica venosa:

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



Dosificación estándar	Insuficiencia renal grave
40 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día
20 mg SC una vez al día	20 mg SC una vez al día

Los ajustes de la dosis recomendada no aplican para la indicación de hemodiálisis. Insuficiencia renal leve y moderada: Aunque no se recomienda un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina 30 a 50 mL/min) o leve aclaración de creatinina 50 a 80 mL/min), se recomienda monitorización clínica cuidadosa.

Anestesia espinal/epidural: Para pacientes que reciben anestesia espinal / epidural.

Insuficiencia hepática: En ausencia de estudios clínicos, se debe tener cautela en pacientes con deterioro de la función hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 2 allegado mediante radicado No. 20211206236

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la documentación del producto Enoxaparina sódica, se solicita al interesado allegar el PSUR actualizado y el Plan de Gestión de Riesgo con las secciones establecidas en el módulo 7 del Formato de presentación de evaluación farmacológica para medicamentos biológicos - SEMNNIMB que registre los riesgos asociados con el medicamento y contemple el plan de Farmacovigilancia y las medidas de minimización de riesgos. Así mismo, si el PGR se basa en farmacovigilancia de rutina, se solicita allegar el programa de farmacovigilancia donde se encuentre descrita la metodología necesaria para el seguimiento de los riesgos descritos en el plan.

3.6.28. FRAXIPARINE® 0.6 mL

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Expediente : 53314
Radicado : 20211274269
Fecha : 09/12/2021
Interesado : Aspen Colombiana S.A.S.

Composición: Cada 100 mL contiene 5700 UI de Nadroparina cálcica

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Profilaxia de trastornos tromboembólicos; por ejemplo:

- Los asociados con intervención quirúrgica general u ortopédica
- Pacientes bajo tratamiento médico confinados a cama y con riesgo incrementado de tromboembolismo venoso.
- Aquellos en pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en unidad de cuidados intensivos.
- Tratamiento de trastornos tromboembólicos.
- Prevención de coagulación durante hemodiálisis. Tratamiento de angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.

Contraindicaciones:

Nadroparina está contraindicada en casos de:

- Hipersensibilidad a la sustancia activa nadroparina o cualquiera de los excipientes de las inyecciones de nadroparina.
- Antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas.
- Hemorragia activa o aumento del riesgo de hemorragia, en relación con trastornos hemostáticos, excepto en caso de coagulación intravascular diseminada no inducida por heparina.
- Lesión orgánica con probabilidades de hemorragia (como ulcera péptica activa)
- Accidente cerebrovascular hemorrágico

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

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





- Endocarditis infecciosa aguda
- Afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min) en paciente que reciban tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q.
- Los viales de dosis múltiple contienen alcohol bencílico, y por lo tanto no deben usarse en niños de menos de 3 años.

Precauciones y advertencias:

Riesgo hemorrágico

Es imperativo respetar los esquemas terapéuticos recomendados (posologías y duraciones de tratamiento). De lo contrario, se pueden observar accidentes hemorrágicos, sobre todo en individuos de riesgo (individuos de edad avanzada, con insuficiencia renal).

Los accidentes hemorrágicos graves se observan especialmente:

- en el individuo de edad avanzada, especialmente por el hecho del deterioro de la función renal relacionada con la edad,
- en caso de insuficiencia renal,
- en caso de peso inferior a 40 kg, en caso de tratamiento prolongado más allá de la duración promedio recomendada de 10 días,
- en caso de no respetar las modalidades terapéuticas recomendadas (especialmente los períodos de duración de tratamiento y adaptación de la dosis en función del peso para los tratamientos curativos),
- En caso de asociación con medicamentos que aumenten el riesgo de hemorragia.
- En todos los casos, es indispensable una vigilancia particular en los pacientes de edad avanzada o con insuficiencia renal, así como en caso de tratamiento prolongado más allá de 10 días.

Para detectar una acumulación, puede ser útil una medida de la actividad anti-Xa en ciertos casos.

Trombocitopenia inducida por heparinas.

Debido a la posibilidad de trombocitopenia inducida por heparina, debe realizarse conteo de plaquetas durante todo el curso de tratamiento con nadroparina.

Se han reportado ocasionalmente casos raros de trombocitopenia ocasionalmente severa, la cual podría asociarse con trombosis arterial o venosa. Dicho diagnóstico debe considerarse en las siguientes situaciones:

- Trombocitopenia

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



- Cualquier reducción significativa del nivel de plaquetas (30 a 50% comparada al valor basal)
- empeoramiento de trombosis inicial mientras este bajo terapia
- trombosis ocurrida durante el tratamiento
- Coagulación intravascular diseminada,

En este caso, debe discontinuarse el tratamiento con nadroparina.

Estos efectos probablemente sean de naturaleza inmuno-alérgica, y en el caso de ser el primer tratamiento, se reportan principalmente entre el quinto y el vigésimo primer día de terapia, pero pueden ocurrir en etapa más temprana si hay historia de trombocitopenia inducida por heparina.

En caso de antecedentes de trombocitopenia bajo tratamiento con nadroparina y con otras heparinas, el tratamiento con nadroparina puede considerarse en caso necesario.

En este tipo de casos, será preciso realizar monitoreo clínico cuidadoso y valoración de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día. Si ocurre trombocitopenia, el tratamiento debe discontinuarse de inmediato.

Cuando ocurra trombocitopenia con heparina (ya sea heparina estándar o de bajo peso molecular), debe considerarse la posibilidad de sustitución con diferente tipo de antitrombótico. Si no se dispone del mismo, entonces podrá considerarse la sustitución por otra heparina de bajo peso molecular, si es necesaria la administración de heparina.

En estos casos se realizará monitoreo de conteo de plaquetas por lo menos una vez al día y se discontinuara el tratamiento tan pronto sea posible, pues se han descrito casos de trombocitopenia inicial que continua tras la sustitución (ver Contraindicaciones).

Las pruebas de agregación plaquetaria in vitro son tan solo de valor limitado en el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina.

Debe tenerse cautela al administrar nadroparina en las siguientes situaciones, ya que podrían asociarse con aumento del riesgo de hemorragia.

- Insuficiencia hepática
- hipertensión arterial severa
- historia de ulcera péptica u otra lesión orgánica con probabilidad de hemorragia
- trastorno vascular de la corio-retina
- durante periodo postoperatorio tras intervención quirúrgica cerebral de la medula espinal u ocular.

Afección Renal

Es de consenso general que la nadroparina es excretada principalmente por los riñones, lo cual produce un aumento en la exposición a la nadroparina en pacientes con afección renal.

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



Los pacientes con insuficiencia renal se encuentran en mayor riesgo de presentar hemorragias, por lo cual deberán ser tratados con precaución.

Para poder decidir si es adecuado reducirla dosificación en pacientes con una depuración de creatinina de 30 a 50 ml/min, se deberá contemplar la evaluación del médico del riesgo individual de que el paciente presente hemorragias, frente al riesgo de que presente tromboembolia.

Adultos mayores

Se recomienda evaluar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Hiperpotasemia

La heparina puede suprimir la secreción suprarrenal de aldosterona conduciendo a hiperpotasemia, en particular en pacientes con aumento de potasio en plasma, o con riesgo de aumento de niveles plasmáticos de potasio como pacientes con diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, acidosis metabólica preexistente y a quienes toman fármacos que puedan provocar hiperpotasemia (p. ej, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

Aparentemente, el riesgo de hiperpotasemia aumenta con la duración de la terapia, pero suele ser reversible.

En los pacientes en riesgo se monitoreará el potasio en plasma

Anestesia espinal/epidural/punción espinal lumbar y fármacos concomitantes

El riesgo de hematomas espinales/epidurales se incrementa cuando hay catéter epidural fijo o por el uso concomitante de otros fármacos que afectan la hemostasia como AINES, inhibidores de plaquetas u otros anticoagulantes.

Aparentemente, este riesgo también se incrementa en caso de punción epidural o espinal traumático o repetido.

Por lo tanto, debe decidirse la prescripción concomitante de bloqueo neuroaxial y de una terapia anticoagulante tras evaluación cuidadosa de la proporción de beneficio / riesgo individual en los siguientes casos:

- en pacientes que ya reciban tratamiento con anticoagulantes, se evaluará cuidadosamente los beneficios de bloqueo neuroaxial contra los riesgos.
- En pacientes que se planea someter a intervención quirúrgica programada con bloqueo neuroaxial, se evaluarán cuidadosamente los beneficios de la terapia con anticoagulante contra los riesgos.

En el caso de pacientes con punción espinal lumbar, anestesia espinal o anestesia epidural, deben transcurrir por lo menos 12 horas entre la inyección de nadroparina dosis profilácticas, o 24 horas a dosis terapéuticas y la inserción o eliminación del catéter o aguja

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



espinal / epidural. En pacientes con insuficiencia renal, se podrían contemplar intervalos mayores.

Se monitoreará con frecuencia a los pacientes para signos y síntomas de afección neurológica. Si se observa compromiso neurológico, será necesario tratamiento de urgencia

Salicilatos, antiinflamatorios no esteroides y fármacos antiplaquetarios

En la profilaxis o tratamiento de trastornos de tromboembolia venosa, y en la prevención de coagulación durante hemodiálisis, no se recomienda el uso concomitante de aspirina, otros salicilatos, NSAIDS y agentes antiplaquetarios, ya que podrían aumentar el riesgo de hemorragia. Cuando no se puede evitar ese tipo de combinación se realizará monitoreo clínico y biológico cuidadoso.

En estudios clínicos para tratar angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas Q, nadroparina se administró combinada con hasta 325 mg de aspirina al día.

Necrosis cutánea

En muy raras ocasiones, se han reportado casos de necrosis cutánea. Es precedida por purpura o manchas eritematosas infiltradas o dolorosas, con o sin signos generales. En esos casos, se deberá suspender inmediatamente el tratamiento.

Alergia al Látex

El capuchón de la aguja de la jeringa prellenada podría ser de hule látex seco que tiene potencial para causar reacciones alérgicas severas en individuos sensibles al látex.

Interacciones

Nadroparina debe administrarse con cautela en pacientes que reciban agentes anticoagulantes orales (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextranos.

Cuando se inicia terapia con anticoagulante oral en pacientes que reciban nadroparina, se continuara el tratamiento con nadroparina hasta que se establezca la Proporción de Normalización Internacional (INR, por su sigla en inglés) en el valor meta.

Fraxiparine debe usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores plaquetarios y agentes trombolíticos.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad: No se tienen estudios clínicos sobre el efecto de nadroparina en la fertilidad.

Embarazo: Los estudios en animales no han demostrado ningún efecto teratogénico o feto tóxico, Sin embargo, solo se cuenta con datos clínicos limitados respecto al paso

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



transplacentario de nadroparina en embarazadas. Por lo tanto, no se aconseja el uso de nadroparina durante el embarazo, a menos que los beneficios terapéuticos compensen los posibles riesgos.

Lactancia: Las informaciones disponibles sobre la excreción de la nadroparina en la leche materna son limitadas. Sin embargo, la reabsorción digestiva en el recién nacido es, a priori, improbable. El tratamiento por nadroparina es, entonces compatible con la lactancia

Efectos sobre la capacidad que se requiere con destrezas para juzgar, motricidad o funciones cognitivas No se tienen datos sobre el efecto de nadroparina en el desempeño de manejo o la capacidad para Operar maquinaria.

Reacciones adversas:

A continuación, se incluyen las reacciones adversas por clase de sistema de órgano y frecuencia.

La siguiente convención se empleó para clasificar las reacciones adversas en términos de frecuencia:

Muy comunes mayores o iguales que 1/10,
comunes mayores o iguales que 1/100 a <1/10,
no comunes mayores o iguales que 1/1000 a <1/100,
raras mayores o iguales que 1/10,000 a <1/1000,
muy raras <1/10,000.
Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Trastornos sanguíneos y del sistema linfáticos

Muy comunes: Manifestaciones hemorrágicas en varios sitios, más frecuente en pacientes con otros factores de riesgo.

Raros: Trombocitopenia, (incluyendo trombocitopenia inducida por heparinas), trombocitosis.

Muy raros: Hipereosinofilia, aislada o asociada con efectos cutáneos, reversible en la Interrupción del tratamiento.

Trastornos del sistema inmune

Muy raros: Reacciones de hipersensibilidad inmediata (que incluye reacciones cutáneas, angioedemas, Broncoespasmos, incluso choques de tipo anafiláctico) que son susceptibles, en ciertos casos, de conducir a la Interrupción del tratamiento.

Trastornos del sistema nervioso

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



Frecuencia desconocida: Dolor de cabeza, migraña,

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Muy raros: Hiperpotasemia reversible relacionada con supresión de aldosterona inducida por heparina, en especial en pacientes en riesgo.

Trastornos mamarios y del sistema reproductivo

Muy raros: Priapismo.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Raros: Exantema, urticaria, eritema, prurito

Investigaciones

Afecciones hepatobiliares

Frecuente: Aumento de las transaminasas generalmente transitorio.

Trastornos musculoesqueléticos y sistemáticos

El riesgo de osteoporosis no puede excluirse, como con las heparinas no fraccionadas, al momento de tratamiento prolongado.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy comunes: Hematoma en el sitio de la inyección.

En algunos casos, puede observarse surgimiento de nódulos firmes que no indican enquistamiento de heparina. Dichos nódulos suelen desaparecer en pocos días.

Comunes: Reacción en el sitio de inyección.

Raros: Calcificación en el sitio de inyección.

La calcificación es más frecuente en pacientes que exhiben un producto anormal de fosfato de calcio, como en algunos casos de insuficiencia renal crónica.

Muy raros: Necrosis en el sitio de inyección.

Interacciones:

Nadroparina debe administrarse con cautela en pacientes que reciban agentes anticoagulantes orales (gluco-) corticosteroides sistémicos y dextranos.

Cuando se inicia terapia con anticoagulante oral en pacientes que reciban nadroparina, se continuará el tratamiento con nadroparina hasta que se establezca la Proporción de Normalización Internacional (INR, por su sigla en inglés) en el valor meta.

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



Fraxiparine debe usarse con precaución en pacientes que reciben inhibidores plaquetarios y agentes trombolíticos.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación y Administración

Debe prestarse particular atención a las instrucciones específicas de dosificación de productos patentados como Heparina de Bajo Peso Molecular, ya que se emplean distintas unidades de medición (unidades o mg) para expresar la dosificación. Por lo tanto, nadroparina no debe emplearse de manera intercambiable con otras heparinas de bajo peso molecular durante tratamiento continuo. Además, se debe tener cuidado de emplear la formulación correcta de nadroparina, ya sea de concentración simple o doble, ya que esto afectara el régimen de dosificación.

Las jeringas graduadas se usan cuando es necesario el ajuste de dosis por peso del cuerpo. La Nadroparina no está destinada a inyección intramuscular.

El conteo de plaquetas debe monitorearse durante todo el tratamiento con nadroparina. Se deben seguir las recomendaciones específicas respecto a los tiempos de dosificación con nadroparina alrededor de la administración de anestesia espinal/epidural o de la punción lumbar.

Técnica para inyección subcutánea

El sitio común para la inyección subcutánea es el lado derecho o izquierdo de la pared abdominal, pero también puede emplearse el muslo como alternativa. Para evitar pérdida de la solución al usar jeringas prellenadas, la burbuja de aire no debe expulsarse de la jeringa antes de la inyección. La aguja debe insertarse perpendicularmente a un pliegue cutáneo detenido entre el pulgar y el índice de manera suave pero firme hasta que se haya completado la inyección. No se debe frotar el sitio de inyección.

Poblaciones

Adultos

Profilaxia de Trastornos Tromboembólicos

FRAXIPARINE [Solución inyectable de nadroparina cálcica (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

- Cirugía General

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



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

La dosis recomendada de FRAXIPARINE es 0.3 ml (2,850 UI de anti-Xa) administrados por vía subcutánea de 2 a 4 horas antes de la intervención quirúrgica, y después una vez al día en días subsecuentes. El tratamiento debe continuarse cuando menos por siete días y durante todo el periodo de riesgo, hasta que el paciente sea ambulatorio.

- Cirugía Ortopédica

FRAXIPARINE se administra por vía subcutánea y se ajusta a la dosis según el peso del cuerpo tomando en cuenta la siguiente tabla. Esta se basa en una dosis meta de 38 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo y se incrementa en 50% en el cuarto día postoperatorio. La dosis inicial se administra 12 horas antes de la intervención quirúrgica, administrando una segunda dosis 12 horas después de finalizada la cirugía.

Posteriormente, el tratamiento se continua una vez al día durante todo el periodo de riesgo y hasta que el paciente sea ambulatorio. El periodo mínimo del tratamiento es 10 días.

Peso del cuerpo (kg)	12 horas antes y después de la intervención quirúrgica y posteriormente una vez al día hasta el tercer día postoperatorio		Desde el cuarto día del postoperatorio en adelante	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.2	1,900	0.3	2,850
50-69	0.3	2,850	0.4	3,800
≥70	0.4	3,800	0.6	5,700

- pacientes de alto riesgo (insuficiencia respiratoria y/o infección respiratoria y/o insuficiencia cardíaca), inmovilizados debido a enfermedad aguda, u hospitalizados en una unidad de cuidados intensivos.

FRAXIPARINE se administra por vía subcutánea una vez al día. La dosis debe ajustarse según el peso del cuerpo y de acuerdo con la siguiente tabla. El tratamiento se continuará durante todo el periodo de riesgo de tromboembolia.

Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
≤70	0.4	3,800
>70	0.6	5,700

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



En adultos mayores, puede ser apropiado una reducción de dosis a 0,3 ml (2.850 UI anti Xa)

Tratamiento de Trastornos Tromboembólicos

En el tratamiento de trastornos tromboembólicos, la terapia con anticoagulantes orales debe iniciarse tan pronto sea posible, a menos que esté contraindicada. El tratamiento con FRAXIPARINE no debe detenerse antes de que se alcance la Proporción Internacional Normalizada (INR, por su sigla en inglés).

FRAXIPARINE [Solución inyectable de nadroparina cálcica (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

Se recomienda administrar FRAXIPARINE por vía subcutánea dos veces al día (cada 12 horas) por un periodo usual de 10 días. Posteriormente, la dosis deberá ajustarse según el peso del cuerpo de acuerdo con la siguiente tabla, la cual se basa en una dosis meta de 86 UI de anti-Xa por kg de peso del cuerpo.

Peso del cuerpo (kg)	Dos veces al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	3,800
50-59	0.5	4,750
60-69	0.6	5,700
70-79	0.7	6,650
80-89	0.8	7,600
≥90	0.9	8,550

FRAXIPARINE FORTE y FRAXODI [Solución inyectable de nadroparina cálcica de doble concentración (19,000 unidades internacionales de anti- Xa/ml)]

Se recomienda que la nadroparina sea administrada por vía subcutánea una vez al día durante el periodo usual de 10 días. La dosis se ajustará según el peso del paciente y de acuerdo con la siguiente tabla, la cual se basa en 171 UI de anti-Xa por kg del peso del cuerpo.



Peso del cuerpo (kg)	Una vez al día por el periodo usual de 10 días	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.4	7,600
50-59	0.5	9,500
60-69	0.6	11,400
70-79	0.7	13,300
80-89	0.8	15,200
≥90	0.9	17.100

Prevención de coagulación durante la hemodiálisis

Fraxiparine [Solución inyectable de nadroparina cálcica (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)]

Para prevenir la coagulación en el curso de la hemodiálisis, la dosis de Fraxiparine debe optimizarse para cada paciente individual, tomando en cuenta también las condiciones técnicas de la diálisis.

La nadroparina es administrada como una dosis única en la línea arterial al iniciarse cada sesión. En pacientes sin aumento de riesgo de hemorragia, se sugieren las siguientes dosis iniciales según el peso del cuerpo, las cuales suelen bastar para una sesión de cuatro horas:

Peso del cuerpo (kg)	Inyección a la línea arterial al iniciarse la diálisis	
	Volumen inyectado (ml)	UI de anti-Xa
<50	0.3	2,850
50-69	0.4	3,800
≥70	0.6	5,700

Las dosis deben reducirse a la mitad en pacientes con riesgo aumentado de hemorragia. Puede administrarse una dosis adicional más pequeña en el curso de la diálisis en sesiones que duren más de cuatro horas. La dosis en sesiones subsecuentes de diálisis deberá ajustarse según se requiera de acuerdo con el efecto observado.

Los pacientes deben ser monitoreados cuidadosamente durante cada sesión de diálisis buscando signos de sangrado o trombos en el circuito de diálisis.

Tratamiento de angina inestable e infarto del miocardio con onda NO-Q

Solución de nadroparina cálcica para inyección (9,500 unidades internacionales de anti-Xa/ml)

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



Se recomienda que la nadroparina sea administrada de forma subcutánea dos veces al día (cada 12 horas).

La duración usual del tratamiento es de seis días. En los estudios clínicos en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio con onda no-Q, la nadroparina fue administrada en combinación con hasta 325 mg de aspirina al día.

La dosis inicial es administrada como un bolo de inyección intravenosa (I.V) y subsecuentemente, por dosis en inyecciones subcutáneas. La dosis debe ser ajustada para peso corporal de acuerdo a la tabla debajo, la cual es basada para una dosis meta de 86 UI anti-Xa por kg de peso corporal.

Peso del cuerpo (kg)	Inyección intravenosa rápida inicial	Inyección subcutánea (cada 12 horas)	UI de anti-Xa
<50	0.4ml	0.4ml	3,800
50-59	0.5ml	0.5ml	4,750
60-69	0.6ml	0.6ml	5,700
70-79	0.7ml	0.7ml	6,650
80-89	0.8ml	0.8ml	7,600
90-99	0.9ml	0.9ml	8,550
≥100	1.0ml	1.0ml	9,500

- Población pediátrica

Nadroparina no se recomienda en niños y adolescentes, ya que se cuenta con datos insuficientes de seguridad y eficacia para establecer la dosificación en pacientes de menos de 18 años.

- Adultos mayores

No se requiere ajuste de dosis en ancianos, a menos que el funcionamiento renal se encuentre alterado. Se recomienda valorar el funcionamiento renal antes de iniciar el tratamiento.

Profilaxis de desórdenes tromboembólicos en pacientes de alto riesgo médico (falla respiratoria y/o infección respiratoria y/o falla cardíaca), inmovilizados debido a enfermedades agudas u hospitalizadas en una unidad de cuidado intensivo.

En pacientes ancianos, una reducción de la dosis a 0,3 ml (2,859 UI anti-Xa) puede ser apropiada.

- Pacientes con afecciones renales

Profilaxia de trastornos tromboembólicos

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



No se requiere reducción de la dosis en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada

(Depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33%.

La dosis debe reducirse en 25 a 33% en pacientes con afección renal severa (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min).

Tratamiento de trastornos tromboembólicos, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin ondas-Q.

No se requiere reducir la dosificación en pacientes con afección renal leve (depuración de creatinina mayor o igual a 50 ml/min).

La afección renal moderada y severa se encuentra asociada con un aumento en la exposición a la nadroparina. Estos pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar tromboembolia y hemorragias.

En pacientes con afecciones renales de leves a moderadas que reciban nadroparina para tratamiento de dichas afecciones, la dosis debe reducirse en 25%.

Si el médico prescriptor considera adecuado reducir la dosificación, tomando en consideración los factores individuales de riesgo de tromboembolia y hemorragia en pacientes con afección renal moderada (depuración de creatinina mayor o igual a 30 ml/min, e inferior a 50 ml/min), la dosis deberá reducirse en 25 a 33%

Nadroparina está contraindicada en pacientes con afecciones renales severas y depuración de creatinina menor a 30 ml/min

- Pacientes con afección hepática

No se han realizado estudios en pacientes con afección hepática.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

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



Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS09 allegado mediante radicado No. 20211274269

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora considera que, el interesado debe dar cumplimiento a los requerimientos de calidad, los cuales relacionarán y detallarán en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que revisada la información del producto Fraxiparine, se solicita allegar la versión más reciente del plan de gestión de riesgo para el producto Fraxiparine, ya que en el PSUR se observan riesgos identificados importantes que no se evidencian en el PGR, en caso de no poseer una versión posterior, justificar mediante oficio el porqué de la omisión de dicha información.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. PERSIVIA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 400 mg /16 mL PERSIVIA® CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 100 mg /4 mL

Expediente : 20169679
Radicado : 20211079835
Fecha : 25/04/2021
Interesado : Álvarez Giraldo Abogados S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 04 del 2021 numeral 3.2.1 SEMNNIMB, respecto a las precauciones y advertencias aprobadas, teniendo en cuenta la unificación de Bevacizumab cuyo concepto se encuentra en Acta No. 18 del 2018 numeral 3.13.1 SEMNNIMB.

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



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuestas a los requerimientos emitidos en el Acta No. 04 de 2021, numeral 3.2.1., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclara que no encuentra discrepancia entre los dos conceptos referidos por el solicitante dado que en lo fundamental los dos textos expresan la misma preocupación en relación con el uso por fuera de lo aprobado en el registro sanitario en Colombia, como es la administración intravítrea para el producto de la referencia.

**3.8.2. VERQUVO® VERICIGUAT 2.5MG TABLETAS
VERQUVO® VERICIGUAT 5 MG TABLETAS
VERQUVO® VERICIGUAT 10 MG TABLETAS**

Expediente : 20198632 / 20198998 / 20199360
Radicado : 20211139265
Fecha : 16/07/2021
Interesado : Bayer AG

Composición:

Cada tableta contiene 2.5 mg de Vericiguat
Cada tableta contiene 5 mg de Vericiguat
Cada tableta contiene 10 mg de Vericiguat

Forma farmacéutica: Tableta

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 10 del 2021 numeral 3.1.1.4, 3.1.1.5 y 3.1.1.6 SEMNNMB respectivamente, respecto a:

Dado que el poder estadístico establecido previamente para el estudio VICTORIA, estuvo diseñado para identificar una diferencia entre Vericiguat y placebo en el end point primario compuesto que comprendía muerte cardiovascular y hospitalización por descompensación de la falla cardiaca, solicitan aclarar ¿Por qué el concepto hace énfasis en la evaluación de la significancia estadística de los componentes individuales?

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 un análisis discriminado de los diferentes componentes de los desenlaces compuestos, como es el caso del estudio VICTORIA es importante para obtener un mejor panorama del real balance beneficio-

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



riesgo de una intervención, pues permite tener una idea del peso de cada uno de los componentes de un desenlace compuesto independientemente del cálculo de la potencia estadística del estudio señalado.

La Sala queda a la espera de la respuesta al Auto para pronunciarse en definitiva sobre el trámite de la referencia.

3.8.3. ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

Radicado: 20211090676 / 20211099885
Fecha: 10/05/2021 // 24/05/2021
Interesado: Bayer S.A.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 13 del 2019 numeral 3.7.10 SEMNNIMB y Acta No. 24 del 2020 numeral 3.8.10, respecto a las razones y los fundamentos técnicos y sanitarios por los cuales la Sala recomienda que los productos compuestos ácido acetilsalicílico en presentaciones de 40 y 325 mg, deban ser prescritos con fórmula médica.

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 principio activo ácido acetilsalicílico en el rango de dosis de 40 a 325 mg no cumple con la totalidad de los requisitos establecido en la Resolución 886 del 2004, puesto que el artículo 1 numeral 2 reza “ser medicamento que el consumidor pueda adquirir sin la mediación del prescriptor y que están destinados a la prevención, al tratamiento y/o alivio de síntomas, signos o enfermedades leves que son reconocidas adecuadamente por los usuarios”. La indicación del ácido acetilsalicílico como antiagregante plaquetario requiere diagnóstico y seguimiento por el médico tratante, pues no es una condición leve ni fácilmente reconocida por los usuarios; la indicación como analgésico y antipirético en pediatría también requiere diagnóstico y seguimiento médico, para disminuir el riesgo de síndrome de Reye; por consiguiente, la Sala ratifica la condición de venta con fórmula médica para este principio activo en las concentraciones e indicación mencionadas.

Siendo las 16:00 del día 11 de julio de 2022, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

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



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Revisó: HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

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