

COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 24 DE 2024

**SESIÓN ORDINARIA DEL 30 DE SEPTIEMBRE, 01, 02, 03, 04, 07 Y 08 DE OCTUBRE DE
2024**

TRIBUNAL CUNDINAMARCA_PARTE 5

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.1. Medicamentos de síntesis**
 - 3.4.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 08:00 horas se inicia la sesión ordinaria de la Sala Especializada de Medicamentos 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
Dra. Jenny Patricia Clavijo Rojas
Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. Andrey Forero Espinosa

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dra. Danaida Erika Sandoval Peña
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

ACTA No. 23 DE 2024 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 AQUIPTA 10 mg

Expediente : 20240366
Radicado : 20221245505 / 20241075963
Fecha : 01/04/2024
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Atogepant

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

AQUIPTA está indicado para la profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002792 emitido mediante Acta No.14 de 2023 numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221245505 / 20241075963 se presenta respuesta al Auto No. 2024002792 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 Primera Parte numeral 3.1.1.4. SEMNNIMB para Atogepant en tableta con 10 mg de Atogepant (Aquipta®), en la indicación: “...para la profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes”.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La Sala había requerido al interesado explicar si la diferencia alcanzada con el producto de la referencia, con respecto al placebo en los estudios clínicos allegados ("Advance", "Elevante"), aunque estadísticamente significativos, alcanza un beneficio *"mayor que la mínima diferencia de importancia clínica"*, y la justificación del uso del placebo, considerando la disponibilidad de agentes de primera y segunda línea en la indicación propuesta *"profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes"*.

En su respuesta el interesado argumenta que *"Con base en las orientaciones de la Sociedad Internacional de Cefalea (IHS), se reconoce que para que un tratamiento se considere clínicamente significativo, se debe observar una disminución de más del 50 % de los días sin cefalea junto con una reducción significativa de los ataques de migraña o una mejoría en la respuesta a la terapia aguda en un seguimiento de 3 meses"*.

Para señalar que el producto cumple con estos considerandos, allega datos de los estudios referidos en migraña episódica y en migraña crónica. Para migraña episódica (estudio 3101- 301-002; "Tabla 1"), muestra que a la dosis de 10 y 60 mg de atogepant se alcanza respectivamente el 55,6% y el 60,8% de individuos con respuesta (reducción de al menos 50%) en tanto que con placebo la respuesta alcanza al 29% de pacientes (N: 214 placebo, 214 atogepant 10 mg/d, 222 atogepant 60 mg/d). Para migraña episódica (estudio 3101-303-002; "Tabla 2"), atogepant 60 mg/d, alcanza el 41% de sujetos con respuesta, versus el placebo, que alcanza el 26% (N: 246 placebo, 256 atogepant).

En cuanto a la justificación para utilizar placebo menciona entre otros apartes: *"la IHS no incluye en las directrices el requisito definitivo de realizar estudios clínicos frente a un comparador activo"* y que Las *"recientes aprobaciones de varios medicamentos con un mecanismo de acción similar en Colombia se basaron en estudios fundamentales controlados con placebo"* y que la eficacia de agentes convencionales prescritos con mayor frecuencia para la profilaxis de la migraña no se ha establecido en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Analizada la información allegada la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta contiene 10 mg de Atogepant

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Está indicado para la profilaxis de migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 días de migraña por mes, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias especiales de empleo:

Atogepant no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad

Desarrollo o agravamiento de hipertensión

Riesgo de estreñimiento.

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 de Atogepant. *

***Esta advertencia aplica para todos los medicamentos que son antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.**

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Se evaluó la seguridad de AQUIPTA en 2657 pacientes con migraña que recibieron al menos una dosis de AQUIPTA. De estos, se expusieron 1225 pacientes a AQUIPTA todos los días durante al menos 6 meses, y se expusieron 826 pacientes durante 12 meses.

En estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas, 314 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 10 mg una vez al día, 411 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg una vez al día, 343 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg dos veces al día, 678 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 60 mg una vez al día, 91 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 60 mg dos veces al día y 636 pacientes recibieron placebo.

En la Tabla 2 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios controlados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas identificadas con AQUIPTA

Categoría de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, estreñimiento
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuente	Fatiga/somnolencia

La reacción adversa que con mayor frecuencia condujo a la interrupción del tratamiento fueron las náuseas (0,6 %).

Elevaciones de las enzimas hepáticas

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios controlados con placebo, la tasa de elevación de las transaminasas 3 veces superior al límite superior de la normalidad fue similar entre los pacientes tratados con AQUIPTA (0,9 %) y los tratados con placebo (1,2 %). Se presentaron casos con elevación de las transaminasas de más de 3 veces el límite superior de la normalidad que se asociaron temporalmente con el tratamiento AQUIPTA; estos fueron asintomáticos y se resolvieron dentro de las 8 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. No hubo casos de lesión hepática grave o ictericia.

Disminución del peso corporal

En estudios controlados con placebo, la proporción de pacientes con una reducción de peso de al menos el 7 % en cualquier momento fue del 3,8 % para pacientes tratados con AQUIPTA 10 mg QD, 3,2 % para AQUIPTA 30 mg QD, 5,3 % para AQUIPTA 30 mg BID, 5,3 % para AQUIPTA 60 mg QD, 6,8 % para AQUIPTA 60 mg BID y 2,5 % para placebo.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de AQUIPTA con itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, dio lugar a un aumento significativo en la exposición a atogepant en sujetos sanos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La posología recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina) es de 10 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA cuando se utilizan de forma concomitante inhibidores moderados o débiles del CYP3A4.

Inhibidores de OATP

La administración concomitante de AQUIPTA con una dosis única de rifampicina [rifampicina], un inhibidor de OATP, produjo un aumento significativo en la exposición de atogepant en sujetos sanos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La dosis recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores de OATP (por ejemplo, ciclosporina [ciclosporina]) es de 10 mg una vez al día.

Poblaciones especiales:

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

Resumen del riesgo

No existen datos adecuados sobre el desarrollo de algún riesgo asociado al uso de AQUIPTA en mujeres embarazadas. En estudios en animales, la administración oral de atogepant durante el período de organogénesis provocó efectos adversos sobre el desarrollo en ratas (disminución del peso corporal del feto y aumento de la incidencia de variaciones fetales) con exposiciones superiores a las utilizadas clínicamente, y que se asociaron con toxicidad materna.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Datos (animales y/o humanos)

Datos en animales

La administración oral de atogepant (0, 5, 15, 125 o 750 mg/kg/día) a ratas embarazadas durante el período de organogénesis causó una disminución del peso corporal del feto y un aumento de la incidencia de variaciones fetales a las dos dosis más altas probadas (125 y 750 mg/kg), lo que se asoció con toxicidad materna. Respecto a la dosis sin efecto (15 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y fetal, la exposición plasmática (AUC) fue aproximadamente 4 veces mayor que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 60 mg/día.

La administración oral de atogepant (0, 30, 90 o 130 mg/kg/día) a conejas embarazadas durante el período de organogénesis, no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y fetal. La dosis más alta analizada (130 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) aproximadamente 8 veces superiores a las observadas en humanos con MRHD.

La administración oral de atogepant (0, 15, 45 o 125 mg/kg/día) a ratas durante la gestación y la lactancia no tuvo efectos adversos en el desarrollo. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta analizada es aproximadamente 15 veces mayor que en humanos a la MRHD.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de atogepant en la leche humana, los efectos en el lactante, ni los efectos sobre la producción de leche. En ratas lactantes, la administración oral de atogepant dio lugar a unos niveles de atogepant en la leche aproximadamente 2 veces superiores a los del plasma materno. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir AQUIPTA y cualquier posible efecto adverso potencial en el infante amamantado con AQUIPTA o por la afección materna.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología recomendada

La dosis recomendada para AQUIPTA es de 60 mg por vía oral, una vez al día con o sin alimentos.

Dosis omitida

La dosis omitida debe tomarse de inmediato. Si se acerca la hora de la siguiente dosis, se debe indicar a los pacientes que se salten la dosis omitida y tomen la siguiente dosis según la pauta.

Modificación de la dosis

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la Tabla 1 se proporcionan las modificaciones de dosificación para el uso concomitante de medicamentos específicos y para pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 1: Modificaciones de dosis para interacciones medicamentosas y poblaciones específicas

Modificaciones de dosis	Dosis una vez al día recomendada de AQUIPTA
Clase de medicamento concomitante	
Inhibidores potentes del CYP3A4	10 mg
Inhibidores OATP	10 mg
Insuficiencia renal	
Insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal (ESRD; CLcr <30 ml/min)	10 mg

Dosificación en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

Los modelos farmacocinéticos poblacionales no sugieren diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre pacientes geriátricos y sujetos más jóvenes.

No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal grave y Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET), ver el ajuste de dosis en la Tabla 1. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Para pacientes con ESRD sometidos a diálisis intermitente, AQUIPTA debe tomarse preferiblemente después de la diálisis.

Insuficiencia hepática

Evitar el uso de AQUIPTA en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh)). No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.11.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
N02CD07	ATOGEPAANT	TABLETA	10 mg

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto Aquipta 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.

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Atogepant como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

3.1.1.2 AQUIPTA 60 mg

Expediente : 20241285
Radicado : 20221254849 / 20241071388
Fecha : 22/03/2024
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene 60 mg de Atogepant

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones: AQUIPTA está indicado para la profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002793 emitido mediante Acta No.14 de 2023 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221254849 / 20241071388 se presenta respuesta al

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Auto No. 2024002793 emitido mediante Acta No. 14 de 2023 Primera Parte numeral 3.1.1.5. SEMNNIMB para Atogepant en tableta con 60 mg de Atogepant (Aquipta®), en la indicación: *"...para la profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes"*.

La Sala había requerido al interesado explicar si la diferencia alcanzada con el producto de la referencia, con respecto al placebo en los estudios clínicos allegados ("Advance", "Elevante"), aunque estadísticamente significativos, alcanza un beneficio *"mayor que la mínima diferencia de importancia clínica"*, y la justificación del uso del placebo, considerando la disponibilidad de agentes de primera y segunda línea en la indicación propuesta *"profilaxis de migraña en adultos que tienen al menos 4 días de migraña por mes"*.

En su respuesta el interesado argumenta que *"Con base en las orientaciones de la Sociedad Internacional de Cefalea (IHS), se reconoce que para que un tratamiento se considere clínicamente significativo, se debe observar una disminución de más del 50 % de los días sin cefalea junto con una reducción significativa de los ataques de migraña o una mejoría en la respuesta a la terapia aguda en un seguimiento de 3 meses"*.

Para señalar que el producto cumple con estos considerandos, allega datos de los estudios referidos en migraña episódica y en migraña crónica. Para migraña episódica (estudio 3101- 301-002; "Tabla 1"), muestra que a la dosis de 10 y 60 mg de atogepant se alcanza respectivamente el 55,6% y el 60,8% de individuos con respuesta (reducción de al menos 50%) en tanto que con placebo la respuesta alcanza al 29% de pacientes (N: 214 placebo, 214 atogepant 10 mg/d, 222 atogepant 60 mg/d). Para migraña episódica (estudio 3101-303-002; "Tabla 2"), atogepant 60 mg/d, alcanza el 41% de sujetos con respuesta, versus el placebo, que alcanza el 26% (N: 246 placebo, 256 atogepant).

En cuanto a la justificación para utilizar placebo menciona entre otros apartes: *"la IHS no incluye en las directrices el requisito definitivo de realizar estudios clínicos frente a un comparador activo"* y que Las *"recientes aprobaciones de varios medicamentos con un mecanismo de acción similar en Colombia se basaron en estudios fundamentales controlados con placebo"* y que la eficacia de agentes convencionales prescritos con mayor frecuencia para la profilaxis de la migraña no se ha establecido en estudios clínicos adecuados y bien controlados.

Analizada la información allegada la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada tableta contiene 60 mg de Atogepant

Forma Farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Está indicado para la profilaxis de migraña episódica en adultos que presentan al menos 4 días de migraña por mes, en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias especiales de empleo:

Atogepant no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave

Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad

Desarrollo o agravamiento de hipertensión

Riesgo de estreñimiento.

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 de Atogepant. *

***Esta advertencia aplica para todos los medicamentos que son antagonistas del péptido relacionado con el gen de la calcitonina.**

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Se evaluó la seguridad de AQUIPTA en 2657 pacientes con migraña que recibieron al menos una dosis de AQUIPTA. De estos, se expusieron 1225 pacientes a AQUIPTA todos los días durante al menos 6 meses, y se expusieron 826 pacientes durante 12 meses.

En estudios clínicos controlados con placebo de 12 semanas, 314 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 10 mg una vez al día, 411 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg una vez al día, 343 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 30 mg dos veces al día, 678 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 60 mg una vez al día, 91 pacientes recibieron al menos una dosis de AQUIPTA 60 mg dos veces al día y 636 pacientes recibieron placebo.

En la Tabla 2 se resumen las reacciones adversas que ocurrieron durante los estudios controlados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas identificadas con AQUIPTA

Categoría de órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Disminución del apetito
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náuseas, estreñimiento
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Frecuente	Fatiga/somnolencia

La reacción adversa que con mayor frecuencia condujo a la interrupción del tratamiento fueron las náuseas (0,6 %).

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En estudios controlados con placebo, la tasa de elevación de las transaminasas 3 veces superior al límite superior de la normalidad fue similar entre los pacientes tratados con AQUIPTA (0,9 %) y los tratados con placebo (1,2 %). Se presentaron casos con elevación de las transaminasas de más de 3 veces el límite superior de la normalidad que se asociaron temporalmente con el tratamiento AQUIPTA; estos fueron asintomáticos y se resolvieron dentro de las 8 semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. No hubo casos de lesión hepática grave o ictericia.

Disminución del peso corporal

En estudios controlados con placebo, la proporción de pacientes con una reducción de peso de al menos el 7 % en cualquier momento fue del 3,8 % para pacientes tratados con AQUIPTA 10 mg QD, 3,2 % para AQUIPTA 30 mg QD, 5,3 % para AQUIPTA 30 mg BID, 5,3 % para AQUIPTA 60 mg QD, 6,8 % para AQUIPTA 60 mg BID y 2,5 % para placebo.

Interacciones:

Inhibidores del CYP3A4

La administración concomitante de AQUIPTA con itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, dio lugar a un aumento significativo en la exposición a atogepant en sujetos sanos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La posología recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina) es de 10 mg una vez al día. No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA cuando se utilizan de forma concomitante inhibidores moderados o débiles del CYP3A4.

Inhibidores de OATP

La administración concomitante de AQUIPTA con una dosis única de rifampicina [rifampicina], un inhibidor de OATP, produjo un aumento significativo en la exposición de atogepant en sujetos sanos (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). La dosis recomendada de AQUIPTA con el uso concomitante de inhibidores de OATP (por ejemplo, ciclosporina [ciclosporina]) es de 10 mg una vez al día.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Poblaciones especiales:

Embarazo y Lactancia:

Embarazo

Resumen del riesgo

No existen datos adecuados sobre el desarrollo de algún riesgo asociado al uso de AQUIPTA en mujeres embarazadas. En estudios en animales, la administración oral de atogepant durante el período de organogénesis provocó efectos adversos sobre el desarrollo en ratas (disminución del peso corporal del feto y aumento de la incidencia de variaciones fetales) con exposiciones superiores a las utilizadas clínicamente, y que se asociaron con toxicidad materna.

Datos (animales y/o humanos)

Datos en animales

La administración oral de atogepant (0, 5, 15, 125 o 750 mg/kg/día) a ratas embarazadas durante el período de organogénesis causó una disminución del peso corporal del feto y un aumento de la incidencia de variaciones fetales a las dos dosis más altas probadas (125 y 750 mg/kg), lo que se asoció con toxicidad materna. Respecto a la dosis sin efecto (15 mg/kg/día) para efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y fetal, la exposición plasmática (AUC) fue aproximadamente 4 veces mayor que en humanos a la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 60 mg/día.

La administración oral de atogepant (0, 30, 90 o 130 mg/kg/día) a conejas embarazadas durante el período de organogénesis, no tuvo efectos adversos sobre el desarrollo embrionario y fetal. La dosis más alta analizada (130 mg/kg/día) se asoció con exposiciones plasmáticas (AUC) aproximadamente 8 veces superiores a las observadas en humanos con MRHD.

La administración oral de atogepant (0, 15, 45 o 125 mg/kg/día) a ratas durante la gestación y la lactancia no tuvo efectos adversos en el desarrollo. La exposición plasmática (AUC) a la dosis más alta analizada es aproximadamente 15 veces mayor que en humanos a la MRHD.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de atogepant en la leche humana, los efectos en el lactante, ni los efectos sobre la producción de leche. En ratas lactantes, la administración oral de atogepant dio lugar a unos niveles de atogepant en la leche aproximadamente 2 veces superiores a los del plasma materno. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de recibir AQUIPTA y cualquier posible efecto adverso potencial en el infante amamantado con AQUIPTA o por la afección materna.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Posología recomendada

La dosis recomendada para AQUIPTA es de 60 mg por vía oral, una vez al día con o sin alimentos.

Dosis omitida

La dosis omitida debe tomarse de inmediato. Si se acerca la hora de la siguiente dosis, se debe indicar a los pacientes que se salten la dosis omitida y tomen la siguiente dosis según la pauta.

Modificación de la dosis

En la Tabla 1 se proporcionan las modificaciones de dosificación para el uso concomitante de medicamentos específicos y para pacientes con insuficiencia renal.

Tabla 1: Modificaciones de dosis para interacciones medicamentosas y poblaciones específicas

Modificaciones de dosis	Dosis una vez al día recomendada de AQUIPTA
Clase de medicamento concomitante	
Inhibidores potentes del CYP3A4	10 mg
Inhibidores OATP	10 mg
Insuficiencia renal	
Insuficiencia renal grave y enfermedad renal terminal (ESRD; CLcr <30 ml/min)	10 mg

Dosificación en poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

Los modelos farmacocinéticos poblacionales no sugieren diferencias farmacocinéticas clínicamente significativas entre pacientes geriátricos y sujetos más jóvenes.

No es necesario ajustar la dosis de AQUIPTA en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

Para pacientes con insuficiencia renal grave y Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ERET), ver el ajuste de dosis en la Tabla 1. No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Para pacientes con ESRD sometidos a diálisis intermitente, AQUIPTA debe tomarse preferiblemente después de la diálisis.

Insuficiencia hepática

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Evitar el uso de AQUIPTA en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh)). No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 19.11.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
N02CD07	ATOGEPAANT	TABLETA	60 mg

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto Aquipta 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.

Finalmente, la Sala recomienda declarar el principio activo Atogepant como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002. Por lo tanto, recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto.

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

3.1.1.3 BRAFTOVI® ENCORA FENIB 50 mg CÁPSULAS

Expediente : 20228037
Radicado : 20221094277 / 20231176488 / 20231215492
Fecha : 14/08/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada capsula contiene 50 mg de Encorafenib

Forma farmacéutica: Cápsula

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Encorafenib está indicado:

- En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
- En combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006216 emitido mediante Acta No.15 de 2023 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221094277, 20231176488 y 20231215492 se presenta respuesta al Auto No. 2023006216 emitido mediante Acta No.15 de 2023 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB para encorafenib cápsulas por 50 mg (Braftovi®) en las indicaciones “ *En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 y en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa*”.

En el mencionado Auto se requirió justificar la no inclusión de un inhibidor MEK en el brazo comparador del estudio COLUMBUS (indicación en melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600), explicar cuál fue la razón para incluir cetuximab como parte de la terapia combinada incluido el brazo comparador en el estudio Beacon CRC (indicación en cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa) habida cuenta que no está establecido que sea un control apropiado en pacientes con la mutación V600E y presentar datos desagregados del grupo comparador que muestren los resultados de cetuximab más FOLFIRI y cetuximab más irinotecan en el estudio Beacon CRC.

En la respuesta explica que al momento del diseño del estudio Columbus la terapia estándar era inhibidor BRAF en monoterapia vemurafenib, aún no se había establecido la terapia combinada. Por otra parte, explica que debido a la baja respuesta a monoterapia con inhibidor BRAF (5%), por medio de la adaptación de célula tumoral con expresión de EGFR, utilizar la adición de cetuximab parece adecuado y que la terapia estándar para estos pacientes era la combinación de Irinotecan+ Cetuximab; adicionalmente presenta los datos desagregados solicitados.

La Sala considera satisfactoria la respuesta del interesado y recomienda aprobar la evaluación farmacológica como la solicita.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada cápsula contiene 50 mg de Encorafenib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Encorafenib está indicado:

- En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
- En combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Encorafenib se debe administrar en combinación con binimetinib (para pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600), o en combinación con cetuximab (para pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E). Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones relativas al tratamiento con binimetinib o cetuximab, ver sección de advertencias y precauciones de la información para prescribir de binimetinib o de la información para prescribir de cetuximab.

Prueba de la mutación del gen BRAF

Antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 o cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores de melanoma que expresan las mutaciones BRAF V600E y V600K o tumores colorrectales que expresan la mutación BRAF V600E. Encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno sin mutación de BRAF o cáncer colorrectal sin mutación de BRAF.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor del gen BRAF

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de encorafenib con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor de BRAF previo administrado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación sería menor en estos pacientes.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes con metástasis cerebrales

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de encorafenib y binimetinib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales.

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

Se ha notificado DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección, cuando se administra encorafenib en combinación con binimetinib. Se recomienda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib y binimetinib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si durante el tratamiento se produce DVI, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib.

No se ha establecido la seguridad de encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con una FEVI basal por debajo del 50 % o bien por debajo del límite inferior normal institucional. Por consiguiente, binimetinib se debe utilizar con precaución en estos pacientes; se suspenderá el tratamiento con binimetinib y encorafenib ante una disfunción sintomática del ventrículo izquierdo, una disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o un descenso absoluto de la FEVI $\geq 10\%$ respecto al valor inicial, y se evaluará la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.

Hemorragia

La administración de encorafenib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores. El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado ≥ 3 se deben tratar mediante la interrupción de la administración de la dosis o la suspensión del tratamiento y como esté clínicamente indicado.

Toxicidad ocular

La administración de encorafenib puede provocar reacciones adversas oculares como uveítis, iritis e iridociclitis. Se ha notificado también DEPR en pacientes tratados con encorafenib en combinación con binimetinib.

Los pacientes deben ser evaluados en cada visita para detectar síntomas de posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como una disminución de la visión central, visión borrosa o la pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica.

En caso de que se produzca un acontecimiento de uveítis, iridociclitis o iritis, durante el tratamiento.

Si, durante el tratamiento, el paciente presenta DEPR u OVR, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib para obtener orientación.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. No se ha realizado ningún estudio exhaustivo para evaluar el potencial de prolongación del intervalo QT de encorafenib.

En general, los resultados del tratamiento con encorafenib en monoterapia indican que el fármaco puede provocar un leve aumento del ritmo cardíaco. Los resultados agrupados de los estudios de combinación de encorafenib con binimetinib a las dosis recomendadas, así como un estudio de encorafenib en monoterapia, indican que el fármaco puede provocar un ligero aumento del intervalo QTc.

No hay datos suficientes para excluir una exposición clínicamente significativa dependiente de la prolongación del intervalo QT. Debido al posible riesgo de prolongación del intervalo QTc, se recomienda corregir las anomalías electrolíticas en suero, incluidos los niveles de magnesio y potasio, y controlar los factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias) antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento.

Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce una prolongación del intervalo QTc, se puede manejar con una reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento, la corrección de las anomalías electrolíticas y el control de los factores de riesgo.

Nuevas neoplasias malignas primarias

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra encorafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib, se han observado neoplasias malignas cutáneas como el carcinoma de células escamosas de la piel (CCEP), incluido el queratoacantoma.

Se han observado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib.

Se debe realizar una evaluación dermatológica previa al inicio del tratamiento con encorafenib, cada 2 meses mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de la suspensión del tratamiento. Las lesiones sospechosas se deben tratar mediante resección dermatológica y evaluación dermatopatológica. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si observan cualquier lesión cutánea nueva. El tratamiento con encorafenib debe continuar sin ninguna modificación de la dosis.

Neoplasias malignas no cutáneas

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado. Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Se han observado anomalías de las pruebas analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con encorafenib. Las pruebas analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia hepática

Dado que encorafenib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden ver aumentada su exposición al fármaco por encima del intervalo de exposición de variabilidad interindividual.

En ausencia de datos clínicos, no se recomienda encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Encorafenib se debe administrar con precaución en dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda un control más exhaustivo de las toxicidades relacionadas con encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática leve, que incluya reconocimiento clínico y pruebas de función hepática y realizar ECG cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Se han notificado con frecuencia elevaciones de la creatinina durante el tratamiento con encorafenib en monoterapia o combinado con binimetinib o cetuximab. Los casos observados de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en general se asociaron a vómitos y deshidratación. Otros factores que contribuyen son la diabetes y la hipertensión. Se debe vigilar la creatinina en sangre cuando esté clínicamente indicado, y controlarse la elevación de la creatinina mediante modificaciones de la dosis o suspensión del tratamiento (ver tabla 4 en la sección 4.2). Los pacientes se deben asegurar de realizar una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento.

Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se debe evitar el uso de inhibidores CYP3A durante el tratamiento con encorafenib. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A, por seguridad se debe controlar de forma atenta a los pacientes.

Se debe tener precaución se administran de forma concomitante inhibidores moderados del CYP3A con encorafenib.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 450"), en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con encorafenib junto con binimetinib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgias.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea.

El perfil de seguridad de encorafenib en monoterapia (300 mg una vez al día por vía oral) se basa en los datos de 217 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global de encorafenib 300"). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia ($\geq 25\%$) con encorafenib 300 fueron: hiperqueratosis, alopecia, EPP, fatiga, erupción, artralgia, piel seca, náuseas, mialgias, cefalea, vómitos y prurito.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con cetuximab (dosificado según su información para prescribir) se evaluó en 216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, basado en el estudio de fase III ARRAY-818-302. Las reacciones adversas más frecuentes ($>25\%$) notificadas en esta población fueron: fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, artralgia/dolor musculoesquelético, disminución del apetito, erupción cutánea y vómitos.

La tasa de interrupción de todos los fármacos del estudio debido a cualquier reacción adversa fue del 1,9% en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab.

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas se presentan a continuación de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5: Reacciones adversas

Frecuencia	Encorafenib 300 mg en monoterapia (n = 217)	Encorafenib 450 mg en combinación con binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			
Muy frecuentes	Papiloma de piel* Nevus melanocítico		Nevus melanocítico
Frecuentes	CCEP ^a Nuevo melanoma primario*	CCEP ^a Carcinoma basocelular* Papiloma de piel*	CCEP ^a Papiloma de piel* Nuevo melanoma primario*
Poco frecuentes	Carcinoma basocelular		Carcinoma basocelular

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes		Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	Hipersensibilidad ^b	Hipersensibilidad ^b	Hipersensibilidad ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Apetito disminuido		Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos			
Muy frecuentes	Insomnio		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	Cefalea* Neuropatía periférica* Disgeusia*	Neuropatía periférica* Mareos* Cefalea *	Neuropatía periférica* Cefalea*
Frecuentes	Paresia facial ^c	Disgeusia*	Mareos* Disgeusia
Poco frecuentes		Paresia facial ^c	
Trastornos oculares			
Muy frecuentes		Alteración visual* DEPR*	
Frecuentes		Uveítis*	
Poco frecuentes	Uveítis*		

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos cardíacos			
Frecuentes	Taquicardia supraventricular ^d	DVI ^h	Taquicardia supraventricular ^d
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes		Hemorragia ⁱ Hipertensión*	Hemorragia ⁱ
Frecuentes		TEV ^j	
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Náuseas Vómitos* Estreñimiento	Náuseas Vómitos* Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*	Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*
Frecuentes		Colitis ^k	
Poco frecuentes	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	EPP Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia* Eritema* Hiperpigmentación de la piel*	Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia*	Dermatitis acneiforme* Erupción* Piel seca* Prurito*
Frecuentes	Dermatitis acneiforme* Exfoliación de la piel ^f Fotosensibilidad*	Dermatitis acneiforme* EPP Eritema* Paniculitis* Fotosensibilidad*	Hiperpigmentación de la piel EPP Hiperqueratosis* Alopecia Eritema*
Poco frecuentes			Exfoliación de la piel ^f
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	Artralgia* Mialgia ^g Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia* Trastornos musculares/mialgia ⁱ Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia/ Dolor musculoesquelético* Miopatía/Trastornos musculares* Dolor en las extremidades Dolor de espalda
Frecuentes	Artritis*		
Poco frecuentes		Rabdomiólisis	

Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes	Fallo renal*	Fallo renal*	Fallo renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Fatiga* Pirexia*	Fatiga* Pirexia* Edema periférico ^m	Fatiga* Pirexia*
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes	γ-glutamilo transferasa (GGT) elevada*	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada γ-glutamilo transferasa (GGT) elevada* Transaminasas elevadas*	
Frecuentes	Transaminasas elevadas* Creatinina en sangre elevada* Lipasa elevada	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre Creatinina en sangre elevada* Amilasa elevada Lipasa elevada	Creatinina en sangre elevada* Transaminasas elevadas*
Poco frecuentes	Amilasa elevada		Amilasa elevada Lipasa elevada

*términos compuestos que incluyen más de un término preferente.

a incluye, pero no limitado a, queratoacantoma y carcinoma de células escamosas.

b incluye, pero no limitado a, angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria y reacción anafiláctica.

c incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y paresia facial.

d incluye, pero no limitado a, extrasístoles y taquicardia sinusal.

Acta No. 24 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

e incluye eritema, eritema generalizado y eritema plantar.

f incluye dermatitis exfoliativa, exfoliación de la piel y erupción exfoliativa.

g incluye mialgia, fatiga muscular, lesión muscular, espasmo muscular y debilidad muscular.

h incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala.

i incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral.

j incluye, pero no limitado a, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis.

k incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis.

l incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión muscular, miopatía y miositis.

m incluye, pero no limitado a, retención de líquidos, edema periférico y edema localizado.

Cuando encorafenib se utilizó a una dosis de 300 mg g una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 300) en el estudio CMEK162B2301-Parte 2, I, la frecuencia fue inferior comparado con la población global con Combo 450 para las siguientes reacciones adversas: anemia, neuropatía periférica, hemorragia, hipertensión, prurito (frecuente); y colitis, amilasa elevada y lipasa elevada (poco frecuente).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas de la piel

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observaron CCEP, incluyendo queratoacantomas, en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de CCEP (de cualquier grado) fue de 6,5 meses (intervalo de 1,0 a 22,8 meses).

En la población global de encorafenib 300, se notificaron CCEP en el 7,4% (16/217) de los pacientes. En el caso de los pacientes del estudio de fase III (CMEK162B2301) que desarrollaron CCEP, la mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento (de cualquier Grado) fue de 2,3 meses (intervalo de 0,3 a 12,0 meses).

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se observó CCEP, incluido el queratoacantoma, en el 1,4% (3/216) de los pacientes. Los tiempos para el primer evento de CCEP (de cualquier grado) fueron de 0,5, 0,6 y 3,6 meses para estos 3 pacientes.

Nuevo melanoma primario

Melanoma

En la población global de encorafenib 300, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 4,1% (9/217) de los pacientes, notificado como de Grado 1 en el 1,4% (3/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 2,1% (4/217) de los pacientes, de Grado 3 en el 0,5% (1/217) de los pacientes y de Grado 4 en el 0,5% (1/217) de los pacientes.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 1,9% (4/216) de los pacientes, notificado como de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,9% (2/216) de los pacientes.

Acontecimientos oculares

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó uveítis en el 4,4% (12/274) de los pacientes, siendo de Grado 1 en el 0,4% (1/274) de los pacientes, de Grado 2 en el 3,6% (10/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Se notificó alteración visual, como visión borrosa y disminución de la agudeza visual, en el 21,5% (59/274) de los pacientes. La uveítis y la alteración visual fueron por lo general reversibles. Se produjo DEPR en el 29,6% (81/274) de los pacientes, la mayoría de ellos presentaron Grado 1-2 y un 1,8% (5/274) presentaron Grado 3.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó DEPR en el 12,5% (32/257) de los pacientes, con Grado 4 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Se notificó DVI cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Hemorragia

Melanoma

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 17,9% (49/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2 (14,6 %), y el 3,3% fueron de Grado 3 o 4. En unos pocos pacientes (0,7% o 2/274) fue necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en el 1,1% (3/274) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hematuria en el 3,3% (9/274) de los pacientes, hemorragia rectal en el 2,9% (8/274) de los pacientes y hematoquecia en el 2,9% (8/274) de los pacientes. Un paciente sufrió una úlcera gástrica hemorrágica mortal con fallo multiorgánico.

Se notificó hemorragia cerebral en el 1,5% (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron acontecimientos hemorrágicos en un 6,6% (17/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3-4 en un 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 21,3% (46/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab; 1,4% (3/216) de pacientes fueron acontecimientos de Grado 3 y se notificó un caso mortal. Se requirió de interrupción o reducciones de dosis en el 1,9% (4/216) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en 1 paciente (0,5%). Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron epistaxis en el 6,9% (15/216) de los pacientes, hematoquecia en el 2,8% (6/216) y hemorragia rectal en el 2,8% (6/216) de los pacientes y hematuria en el 2,8% (6/216) de los pacientes.

Hipertensión

Se notificó hipertensión cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Tromboembolismo venoso

Se notificó TEV cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Pancreatitis

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó elevación de las enzimas pancreáticas, la mayoría de las veces asintomática. Se notificaron elevaciones de la amilasa y la lipasa en el 3,3% (9/274) y el 5,1% (14/274) de los pacientes, respectivamente. Se notificó pancreatitis en el 0,7% (2/274) de los pacientes. Ambos pacientes sufrieron acontecimientos de Grado 3. La pancreatitis obligó a interrumpir la administración del fármaco en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó pancreatitis de Grado 3 con elevaciones de la lipasa y la amilasa en 1 paciente (0,5%) y condujo a la interrupción de la dosis.

Reacciones dermatológicas

Erupción

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo erupción en el 19,7% (54/274) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,7% (2/274) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% (1/274) de los pacientes, y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó erupción en el 43,3% (94/217) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado 3 o 4 en el 4,6% (10/217) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/217) de los pacientes y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 7,4% (16/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo erupción en el 30,6% (66/216) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. La erupción provocó la interrupción de la dosis en 0,5% (1/216) de los pacientes.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

Melanoma

Se notificó EPP en el 6,2% (17/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. Todas las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 (3,3%) o Grado 2 (2,9%). Se tuvo que interrumpir o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes. En el grupo de Combo 300 en la Parte 2 del estudio pivotal, se observó EPP en el 3,9% (10/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó EPP en el 51,6% (112/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados: de Grado 1 en el 12,4% (27/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 26,7% (58/217) de los pacientes y de Grado 3 en el 12,4% (27/217) de los pacientes. El EPP obligó a suspender el tratamiento en el 4,1% (9/217) de los pacientes y a interrumpir o modificar la dosis en el 23,0% (50/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó EPP en el 5,1% (11/216) de los pacientes. La mayoría de las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 en 3,7% (8/216 de los pacientes). Se notificaron acontecimientos de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes, y de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. No se requirió interrupción de la dosis, modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

Dermatitis acneiforme

Melanoma

Se notificó dermatitis acneiforme cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, la dermatitis acneiforme ocurrió en el 33,3% (72/216) de los pacientes y fue principalmente de Grado 1 (en el 25,5% (55/216) de los pacientes) o Grado 2 (en el 6,9% (15/216) de los pacientes). Se notificó reducción o interrupción de la dosis en el 2,3% (5/216) de los

pacientes. No se notificó la interrupción del tratamiento. La dermatitis acneiforme fue generalmente reversible.

Fotosensibilidad

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó fotosensibilidad en el 4,0% (11/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1-2, se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes y ningún acontecimiento obligó a suspender el tratamiento. Se notificó la interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes. En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó fotosensibilidad en el 4,1% (9/217) de los pacientes. Todos los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2. Ningún acontecimiento requirió suspensión, modificación o interrupción de la dosis.

Paresia facial

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo paresia facial en el 0,7% (2/274) de los pacientes, incluido el Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Los acontecimientos fueron reversibles y ningún acontecimiento dio lugar a la suspensión del tratamiento. Se notificó interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes. En la población conjunta de encorafenib 300, se observó paresia facial en el 7,4% (16/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de leves a moderados: Grado 1 en 2,3% (5/217), Grado 2 en 3,7% (8/217) y Grado 3 en 1,4% (3/217) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del primer evento de paresia facial fue de 0,3 meses (rango de 0,1 a 12,1 meses). La paresia facial, en general, fue reversible y obligó a la suspensión del tratamiento en el 0,9% (2/217 de los pacientes). Se notificó interrupción o modificación de la dosis en 3,7% (8/217) y se notificó tratamiento sintomático que incluía corticosteroides en 5,1% (11/217) de los pacientes.

Elevación de la CK y rabdomiólisis

Se notificó elevación de la CK y rabdomiólisis cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Disfunción renal

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó un leve aumento asintomático de la creatinina en sangre, principalmente de Grado 1, en el 6,2% (17/274) de los pacientes que recibieron Combo 450 mg. La incidencia de elevaciones de Grado 3 o 4 fue del 0,7% (2/274). Se notificaron acontecimientos de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en el 3,3% (9/274) de los pacientes tratados con la combinación de encorafenib y binimetinib, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes. El fallo

renal fue por lo general reversible al interrumpir la administración del fármaco, rehidratar al paciente y adoptar otras medidas de soporte.

Cáncer colorrectal

Se notificó elevación de la creatinina en sangre en el 2,8% (6/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab. Todos fueron leves, excepto un acontecimiento de Grado 4. Los acontecimientos de insuficiencia renal fueron de Grado 3 o 4 y se notificaron como lesión renal aguda en el 1,9% (4/216) de los pacientes y fallo renal en el 0,5% (1/216) de los pacientes.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Melanoma

Las incidencias de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas en la población global con Combo 450 se indican a continuación:

- Elevación de transaminasas: 15,7% (43/274) global; Grado 3 a 4: 5,5% (15/274)
Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 a 4: 8,4% (23/274)
- En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, la incidencia de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas fue:
 - Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 a 4: 5,4% (14/257)
 - Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 a 4: 4,7% (12/257)

Cáncer colorrectal

La incidencia de aumento de las transaminasas en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab fue del 8,8% (19/216) de los pacientes, con Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó diarrea en el 38% (104/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 a 4 en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% de los pacientes y a interrumpir la administración o modificar la dosis en el 4,4% de los pacientes.

Se produjo estreñimiento en el 24,1% (66/274) de los pacientes, que fue de Grado 1 o 2. Se notificó dolor abdominal en el 27,4% (75/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron náuseas el 41,6% (114/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron vómitos el 28,1% (77/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron náuseas en el 27,2% (70/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes. Se produjeron vómitos en el 15,2% (39/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. Se produjo diarrea en el 28,4% (73/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se observó diarrea en el 38,4% (83/216) de los pacientes que fue de Grado 3 en el 2,8% (6/216) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/216) de los pacientes y la interrupción o modificación de la dosis en el 3,7% (8/216) de los pacientes. Se notificó dolor abdominal en el 36,6% (79/216) de los pacientes que fue de grado 3 en el 5,1% (11/216) de los pacientes. Tuvieron náuseas el 38,0% (82/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 27,3% (59/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes. El estreñimiento apareció en el 18,1% (39/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2. En general, los trastornos gastrointestinales se controlaron con el tratamiento habitual.

Anemia

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó anemia en el 19,7% (54/274) de los pacientes, con Grado 3 o 4 en el 4,7% (13/274) de los pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a la anemia, aunque en el 1,5% (4/274) fue necesario interrumpir la administración o modificar la dosis. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó anemia en el 9,7% (25/257) de los pacientes, que fue de Grado 3-4 en el 2,7% (7/257) de los pacientes.

Dolor de cabeza

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo dolor de cabeza en el 21,5% (59/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,5% (4/274) de los pacientes. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se notificó dolor de cabeza en un 12,1% (31/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo dolor de cabeza en un 20,4% (44/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2.

Fatiga

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo fatiga en el 43,8% (120/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,9% (8/274) de los pacientes. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó fatiga en un 33,5% (86/257) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3-4 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer colorrectal En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó fatiga en un 56,9% (123/216) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 en el 7,9% (17/216) de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Melanoma

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8%) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7%) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5%) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentó un efecto adverso (EA) y un efecto adverso grave (EAG) fue similar en pacientes con < 65 años y en aquellos con ≥ 65 años. Los EAs más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes con ≥ 65 años en comparación con los pacientes de < 65 años incluyeron la diarrea, el prurito, y la elevación de la GGT y la fosfatasa alcalina.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216), 134 pacientes (62%) tenían < 65 años, 62 pacientes (28,7%) tenían 65-74 años y 20 pacientes (9,3%) tenían ≥ 75 años. Los efectos adversos más comunes notificados con una mayor incidencia en pacientes de ≥ 65 años en comparación con pacientes de < 65 años incluyeron anemia, astenia, disminución del apetito y disnea. Tanto en las poblaciones de melanoma como de cáncer colorrectal, debido a un número muy pequeño de pacientes tratados en el subgrupo de edad de pacientes con edad ≥ 75 años, no se pudieron evaluar las diferencias en la incidencia de EA en comparación con pacientes con edad < 75 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Encorafenib

Encorafenib se metaboliza principalmente por la CYP3A4.

Inhibidores de la CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores moderados (diltiazem) y potentes (posaconazol) de la CYP3A4 con dosis únicas de encorafenib en voluntarios sanos provocó un incremento de 2 y 3 veces del área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC), respectivamente, y un aumento del 44,6% y 68,3% en la concentración máxima de encorafenib (C_{máx}), respectivamente.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las predicciones basadas en modelos indican que el efecto de posaconazol tras la administración repetida puede ser similar para el ABC (aumento de 3 veces) y ligeramente mayor para la $C_{m\acute{a}x}$ (aumento de 2,7 veces). Las predicciones basadas en modelos para ketoconazol sugieren un incremento de 5 veces para el ABC, aproximadamente, y de 3 a 4 veces para la $C_{m\acute{a}x}$ de encorafenib después de la administración de encorafenib 450 y 300 mg una vez al día, respectivamente.

Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de encorafenib con inhibidores potentes de la CYP3A4 (debido al aumento de la exposición a encorafenib y el posible incremento de la toxicidad; ver sección 5.2). Algunos ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol y el zumo de pomelo. Si es inevitable el uso concomitante de inhibidores potentes del sistema enzimático CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

La administración concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A4 debe hacerse con precaución. Algunos ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A4 son, entre otros: amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, amprenavir e imatinib. Cuando se administra de forma concomitante encorafenib con un inhibidor moderado del CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

Inductores de la CYP3A4

La administración concomitante de encorafenib con un inductor de la CYP3A4 no se ha evaluado en ningún estudio clínico; sin embargo, es probable que la exposición a encorafenib se vea reducida y, por consiguiente, su eficacia puede resultar comprometida. Algunos ejemplos de inductores moderados o potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de san Juan). Se debe considerar el uso de fármacos alternativos sin capacidad o con una capacidad mínima de inducir el CYP3A.

Efectos de encorafenib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP

Encorafenib es tanto inductor como inhibidor de la CYP3A4. El uso concomitante con fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 (p. ej., anticonceptivos hormonales) puede aumentar la toxicidad o restar eficacia a estos fármacos. La administración concomitante de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 se debe hacer con precaución.

Encorafenib es un inhibidor de la UGT1A1. El uso concomitante de fármacos que sean sustratos de la UGT1A1 (p. ej., raltegravir, atorvastatina y dolutegravir) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, se deben administrar con precaución.

Efecto de encorafenib sobre binimetinib

Aunque encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, no se han observado diferencias clínicas en la exposición a binimetinib cuando este se administra de forma concomitante con encorafenib.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Sustratos transportadores

In vivo, encorafenib es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3 y/o BCRP. La coadministración de encorafenib con sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP (como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) puede producir un aumento de las concentraciones. In vitro, encorafenib es un inhibidor potencial de cierto número de otros transportadores. Los fármacos que son sustratos de los transportadores renales OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida o penicilina) o sustratos de los transportadores hepáticos OCT1 (como bosentán) o sustratos de P-gp (p. ej., posaconazol) también pueden ver aumentada su exposición.

Por consiguiente, estos fármacos, sustratos de transportadores, se deben coadministrar con precaución.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con encorafenib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Melanoma

La dosis recomendada de encorafenib es de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con binimetinib.

Cáncer colorrectal

La dosis recomendada de encorafenib es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con cetuximab.

Modificación de la dosis

Melanoma

Para controlar las reacciones adversas puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las Tablas 1, 3 y 4). Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de binimetinib, consulte la sección de posología de la información para prescribir de binimetinib. En la Tabla 1 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib en la indicación de melanoma

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib
Dosis inicial	450 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	300 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	200 mg una vez al día ^a
Modificaciones posteriores	Hay datos limitados para la reducción de dosis a 100 mg una vez al día. Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib si el paciente no puede tolerar 100 mg una vez al día.

^a 225 mg también es una 2ª reducción de la dosis aceptable en regiones en donde la concentración de 50 mg no está comercializada.

No se recomienda la administración de encorafenib a una dosis de 450 mg una vez al día en monoterapia. Si se interrumpe de manera temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib), ya que encorafenib no se tolera bien a la dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de manera temporal la administración de encorafenib (ver tablas 3 y 4), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

Si se produce toxicidad relacionada con el tratamiento, entonces la dosis de encorafenib y binimetinib se debe reducir, interrumpir o suspender. Las modificaciones de dosis son necesarias solo para binimetinib (reacciones adversas relacionadas principalmente con binimetinib) para lo siguiente: el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR), la oclusión venosa retiniana (OVR), la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, la disfunción cardíaca, el aumento de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés) y la rabdomiólisis, y el tromboembolismo venoso (TEV).

Si se produce una de estas toxicidades, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis de binimetinib.

Cáncer colorrectal

El manejo de las reacciones adversas puede requerir reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las Tablas 2, 3 y 4).

Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de cetuximab, consulte la sección de posología de la información para prescribir de cetuximab.

En la Tabla 2 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab en la indicación de CCRm

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab
Dosis inicial	300 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	225 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	150 mg una vez al día

Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de cetuximab.

Si se suspende de forma permanente la administración de cetuximab, se debe suspender también la de encorafenib.

Melanoma y cáncer colorrectal

Las modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas se indican a continuación y en las tablas 3 y 4.

Para nuevas neoplasias malignas cutáneas primarias: No es necesario modificar la dosis de encorafenib. Para nuevas neoplasias malignas no cutáneas primarias positivas para la mutación de RAS: Se debe considerar suspender el tratamiento con encorafenib de forma permanente.

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para determinadas reacciones adversas

Grado de la reacción adversa ^a	Encorafenib
<i>Reacciones cutáneas</i>	
• Grado 2	Se debe continuar con encorafenib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, después, reanudarla a la misma dosis.
• Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarla a la misma dosis en caso de ser el primer acontecimiento, o reanudarla a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.
• Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
<i>Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)</i>	
• Grado 2	Se debe continuar la administración de encorafenib e instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos. Si, a pesar del tratamiento de soporte, no mejora en 2 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarse a la misma dosis o a una dosis reducida.
• Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib, instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos, y se debe examinar al paciente semanalmente. Encorafenib se debe reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida cuando mejore a Grado 0 o 1.
<i>Uveítis, incluidas iritis e iridociclitis</i>	
• Grado 1-3	En caso de uveítis de Grado 1 o 2 que no responde a tratamiento ocular específico (p. ej., tópico) o de uveítis de Grado 3, se debe suspender la administración de encorafenib y repetirse el control oftalmológico a las 2 semanas. • Si la uveítis es de Grado 1 y mejora a Grado 0, se debe reanudar el tratamiento a la misma dosis. • Si la uveítis es de Grado 2 o 3 y mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado de la reacción adversa ^a	Encorafenib
	• Si no mejora en 6 semanas, se debe repetir el control oftalmológico, y suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
• Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib y realizar un seguimiento con control oftalmológico.
<i>Prolongación del intervalo QTc</i>	
• QTcF >500 ms con una variación ≤60 ms respecto al valor previo al tratamiento.	Se debe suspender la administración de encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4). Se debe reanudar el tratamiento con encorafenib a dosis reducida cuando el QTcF sea ≤500 ms. Se debe suspender la administración de encorafenib si se produce más de una recaída.
• QTcF >500 ms con un aumento >60 ms respecto al valor previo al tratamiento	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4).
<i>Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas</i>	
• Grado 2 (aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN))	Se debe continuar con encorafenib. • Si no se produce mejoría en 4 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales o previos al tratamiento y, después, reanudarse el tratamiento a la misma dosis
• Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN)	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
• Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN)	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Grado de la reacción adversa ^a	Encorafenib
	O bien, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
• Grado 3 recurrente (AST o ALT > 5x LSN y bilirrubina en sangre > 2x LSN)	Se debe considerar la suspensión permanente de encorafenib.
• Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

^a**Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03**

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para otras reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Encorafenib
- Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 - Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Primer acontecimiento de cualquier reacción adversa de Grado 4	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib. O bien, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Reacciones adversas recurrentes de Grado 3	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Reacciones adversas recurrentes de Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

Duración del tratamiento

El tratamiento se continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficio del mismo o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Si el paciente olvida tomar una dosis de encorafenib, solo debe tomar la dosis olvidada en caso de que falten más de 12 horas hasta la siguiente dosis programada.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos tras la administración de encorafenib, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden presentar una mayor exposición a encorafenib. Se debe administrar encorafenib con precaución a dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). No se puede hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C).

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, según un análisis farmacocinético (FC) poblacional. No hay datos clínicos sobre el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave. Por consiguiente, no se puede determinar la posible necesidad de un ajuste de dosis. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de encorafenib en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Método de administración

Braftovi® se toma vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos. Se debe evitar la administración de encorafenib con zumo de pomelo.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01EC03	ENCORAFENIB	CÁPSULA	50 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión LL-PLD_ Col_ EU Pierre Fabre SPC_09Nov2021_v1.0. y la Información para Prescribir versión LLD_ Col_ EU Pierre Fabre SPC_09Nov2021_v1.0.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.1 del producto Braftovi 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.

En relación con la declaración de nueva entidad química el interesado argumenta diferencias en pruebas *in vitro* y que la indicación en cáncer colorrectal solo ha sido aprobada para encorafenib. La Sala encuentra que encorafenib hace parte del grupo de los inhibidores BRAF con dabrafenib (aprobado en 2014, expedición registro desde 2016) y vemurafenib (expedición 2012). Por tanto, la Sala no recomienda la protección por estar exceptuado con base en lo establecido en el apartado b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

3.1.1.4 BRAFTOVI® ENCORAFENIB 75 mg CÁPSULAS

Expediente : 20228043
Radicado : 20221094335 / 20231174786 / 20231214941
Fecha : 11/08/2023
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición: Cada capsula contiene 75 mg de Encorafenib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Encorafenib está indicado:

- En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
- En combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023006217 emitido mediante Acta No.15 de 2023 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221094335 / 20231174786 / 20231214941 se presenta respuesta al Auto No. 2023006217 emitido mediante Acta No.15 de 2023 numeral 3.1.1.3., SEMNNIMB para encorafenib cápsulas por 75 mg (Braftovi®) en las indicaciones “ *En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 y en combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa*”.

En el mencionado Auto se requirió justificar la no inclusión de un inhibidor MEK en el brazo comparador del estudio COLUMBUS (indicación en melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600), explicar cuál fue la razón para incluir cetuximab como parte de

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

la terapia combinada incluido el brazo comparador en el estudio Beacon CRC (indicación en cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa) habida cuenta que no está establecido que sea un control apropiado en pacientes con la mutación V600E y presentar datos desagregados del grupo comparador que muestren los resultados de cetuximab más FOLFIRI y cetuximab más irinotecan en el estudio Beacon CRC.

En la respuesta explica que al momento del diseño del estudio Columbus la terapia estándar era inhibidor BRAF en monoterapia vemurafenib, aún no se había establecido la terapia combinada. Por otra parte, explica que debido a la baja respuesta a monoterapia con inhibidor BRAF (5%), por medio de la adaptación de célula tumoral con expresión de EGFR, utilizar la adición de cetuximab parece adecuado y que la terapia estándar para estos pacientes era la combinación de Irinotecan+ Cetuximab; adicionalmente presenta los datos desagregados solicitados.

La Sala considera satisfactoria la respuesta del interesado y recomienda aprobar la evaluación farmacológica como la solicita.

Composición: Cada cápsula contiene 75 mg de Encorafenib

Forma farmacéutica: Cápsula

Indicaciones:

Encorafenib está indicado:

- En combinación con binimetinib en adultos para el tratamiento del melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600
- En combinación con cetuximab, para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E, que han recibido terapia sistémica previa

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Encorafenib se debe administrar en combinación con binimetinib (para pacientes con melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600), o en combinación con cetuximab (para pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E). Para obtener más información sobre las advertencias y precauciones relativas al tratamiento con binimetinib o cetuximab, ver sección de advertencias y precauciones de la información para prescribir de binimetinib o de la información para prescribir de cetuximab.

Prueba de la mutación del gen BRAF

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, se debe confirmar que los pacientes presentan melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600 o cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E mediante una prueba validada. La eficacia y seguridad de encorafenib solo se ha establecido en pacientes con tumores de melanoma que expresan las mutaciones BRAF V600E y V600K o tumores colorrectales que expresan la mutación BRAF V600E. Encorafenib no se debe utilizar en pacientes con melanoma maligno sin mutación de BRAF o cáncer colorrectal sin mutación de BRAF.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor del gen BRAF

Hay datos limitados relativos al uso de la combinación de encorafenib con binimetinib en pacientes cuya enfermedad ha progresado a un inhibidor de BRAF previo administrado para el tratamiento de melanoma no resecable o metastásico con mutación BRAF V600. Estos datos muestran que la eficacia de la combinación sería menor en estos pacientes.

Encorafenib combinado con binimetinib en pacientes con metástasis cerebrales

Hay datos sobre eficacia limitados relativos a la combinación de encorafenib y binimetinib en pacientes con melanoma con mutación BRAF V600 que presentan metástasis cerebrales.

Disfunción del ventrículo izquierdo (DVI)

Se ha notificado DVI, definida como una disminución sintomática o asintomática de la fracción de eyección, cuando se administra encorafenib en combinación con binimetinib. Se recomienda evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante ecocardiograma o ventriculografía con radionúclidos (MUGA) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib y binimetinib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si durante el tratamiento se produce DVI, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib.

No se ha establecido la seguridad de encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con una FEVI basal por debajo del 50 % o bien por debajo del límite inferior normal institucional. Por consiguiente, binimetinib se debe utilizar con precaución en estos pacientes; se suspenderá el tratamiento con binimetinib y encorafenib ante una disfunción sintomática del ventrículo izquierdo, una disminución de la FEVI de Grado 3 o 4 o un descenso absoluto de la FEVI $\geq 10\%$ respecto al valor inicial, y se evaluará la FEVI cada 2 semanas hasta la recuperación.

Hemorragia

La administración de encorafenib puede provocar hemorragias, incluidos acontecimientos hemorrágicos mayores. El riesgo de hemorragia puede incrementarse con el uso concomitante de tratamientos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios. Los acontecimientos hemorrágicos de Grado ≥ 3 se deben tratar mediante la interrupción de la

administración de la dosis o la suspensión del tratamiento y como esté clínicamente indicado.

Toxicidad ocular

La administración de encorafenib puede provocar reacciones adversas oculares como uveítis, iritis e iridociclitis. Se ha notificado también DEPR en pacientes tratados con encorafenib en combinación con binimetinib.

Los pacientes deben ser evaluados en cada visita para detectar síntomas de posibles trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes. Si se identifican síntomas de trastornos visuales nuevos o un empeoramiento de los ya existentes, como una disminución de la visión central, visión borrosa o la pérdida de visión, se recomienda realizar rápidamente una exploración oftalmológica.

En caso de que se produzca un acontecimiento de uveítis, iridociclitis o iritis, durante el tratamiento.

Si, durante el tratamiento, el paciente presenta DEPR u OVR, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib para obtener orientación.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes tratados con inhibidores de BRAF. No se ha realizado ningún estudio exhaustivo para evaluar el potencial de prolongación del intervalo QT de encorafenib.

En general, los resultados del tratamiento con encorafenib en monoterapia indican que el fármaco puede provocar un leve aumento del ritmo cardíaco. Los resultados agrupados de los estudios de combinación de encorafenib con binimetinib a las dosis recomendadas, así como un estudio de encorafenib en monoterapia, indican que el fármaco puede provocar un ligero aumento del intervalo QTc.

No hay datos suficientes para excluir una exposición clínicamente significativa dependiente de la prolongación del intervalo QT. Debido al posible riesgo de prolongación del intervalo QTc, se recomienda corregir las anomalías electrolíticas en suero, incluidos los niveles de magnesio y potasio, y controlar los factores de riesgo de prolongación del intervalo QTc (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias) antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento.

Se recomienda realizar un electrocardiograma (ECG) antes de comenzar el tratamiento con encorafenib, un mes después del inicio y luego cada 3 meses aproximadamente, o con más frecuencia si está clínicamente indicado, mientras dure el tratamiento. Si se produce una prolongación del intervalo QTc, se puede manejar con una reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento, la corrección de las anomalías electrolíticas y el control de los factores de riesgo.

Nuevas neoplasias malignas primarias

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se han observado nuevas neoplasias malignas primarias, cutáneas y no cutáneas, en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, las cuales también se pueden producir cuando se administra encorafenib.

Neoplasias malignas cutáneas

En pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib, se han observado neoplasias malignas cutáneas como el carcinoma de células escamosas de la piel (CCEP), incluido el queratoacantoma.

Se han observado nuevos melanomas primarios en pacientes tratados con inhibidores de BRAF, como encorafenib.

Se debe realizar una evaluación dermatológica previa al inicio del tratamiento con encorafenib, cada 2 meses mientras dure el tratamiento y hasta 6 meses después de la suspensión del tratamiento. Las lesiones sospechosas se deben tratar mediante resección dermatológica y evaluación dermatopatológica. Se debe indicar a los pacientes que informen inmediatamente al médico si observan cualquier lesión cutánea nueva. El tratamiento con encorafenib debe continuar sin ninguna modificación de la dosis.

Neoplasias malignas no cutáneas

Teniendo en cuenta su mecanismo de acción de cabeza y cuello, una tomografía computarizada (TC) de tórax/abdomen, exámenes anales, y pélvicos (en el caso de las mujeres) y hemograma completo, antes del inicio, durante y al final del tratamiento, cuando esté clínicamente indicado. Se debe considerar la suspensión permanente del tratamiento con encorafenib en pacientes que desarrollen neoplasias malignas no cutáneas positivas para mutaciones de RAS. Se debe evaluar con precaución la relación beneficio-riesgo antes de administrar encorafenib a pacientes con un cáncer previo o simultáneo relacionado con una mutación de RAS.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Se han observado anomalías de las pruebas analíticas hepáticas, como elevaciones de la AST y la ALT, durante el tratamiento con encorafenib. Las pruebas analíticas hepáticas se deben vigilar antes de iniciar el tratamiento con encorafenib, al menos una vez al mes durante los primeros 6 meses de tratamiento y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Las anomalías analíticas hepáticas se deben controlar con una interrupción o reducción de la dosis, o la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia hepática

Dado que encorafenib se metaboliza y elimina principalmente por vía hepática, los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden ver aumentada su exposición al fármaco por encima del intervalo de exposición de variabilidad interindividual.

En ausencia de datos clínicos, no se recomienda encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Encorafenib se debe administrar con precaución en dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve. Se recomienda un control más exhaustivo de las toxicidades relacionadas con encorafenib en pacientes con insuficiencia hepática leve, que incluya reconocimiento clínico y pruebas de función hepática y realizar ECG cuando esté clínicamente indicado durante el tratamiento.

Insuficiencia renal

No hay datos disponibles de pacientes con insuficiencia renal grave. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Se han notificado con frecuencia elevaciones de la creatinina durante el tratamiento con encorafenib en monoterapia o combinado con binimetinib o cetuximab. Los casos observados de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en general se asociaron a vómitos y deshidratación. Otros factores que contribuyen son la diabetes y la hipertensión. Se debe vigilar la creatinina en sangre cuando esté clínicamente indicado, y controlarse la elevación de la creatinina mediante modificaciones de la dosis o suspensión del tratamiento (ver tabla 4 en la sección 4.2). Los pacientes se deben asegurar de realizar una ingesta adecuada de líquidos durante el tratamiento.

Efectos de otros medicamentos sobre encorafenib

Se debe evitar el uso de inhibidores CYP3A durante el tratamiento con encorafenib. Si es necesario el uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A, por seguridad se debe controlar de forma atenta a los pacientes.

Se debe tener precaución se administran de forma concomitante inhibidores moderados del CYP3A con encorafenib.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de encorafenib (450 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 274 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 450"), en dos estudios de fase II (CMEK162X2110 y CLGX818X2109) y un estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 1). A la dosis recomendada (n = 274) en pacientes con melanoma no resecable o metastásico, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con encorafenib junto con binimetinib fueron: fatiga, náuseas, diarrea, vómitos, desprendimiento de retina, dolor abdominal, artralgia, elevación de la CK en sangre y mialgias.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con binimetinib (45 mg dos veces al día por vía oral) se evaluó en 257 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global con Combo 300"), en el estudio de fase III (CMEK162B2301, Parte 2). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 25\%$) en los pacientes tratados con encorafenib 300 mg administrado junto con binimetinib fueron fatiga, náuseas y diarrea.

Acta No. 24 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

El perfil de seguridad de encorafenib en monoterapia (300 mg una vez al día por vía oral) se basa en los datos de 217 pacientes con melanoma no resecable o metastásico y mutación BRAF V600 (en adelante, "población global de encorafenib 300"). Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia ($\geq 25\%$) con encorafenib 300 fueron: hiperqueratosis, alopecia, EPP, fatiga, erupción, artralgia, piel seca, náuseas, mialgias, cefalea, vómitos y prurito.

La seguridad de encorafenib (300 mg una vez al día por vía oral) en combinación con cetuximab (dosificado según su información para prescribir) se evaluó en 216 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E, basado en el estudio de fase III ARRAY-818-302. Las reacciones adversas más frecuentes ($>25\%$) notificadas en esta población fueron: fatiga, náuseas, diarrea, dermatitis acneiforme, dolor abdominal, artralgia/dolor musculoesquelético, disminución del apetito, erupción cutánea y vómitos.

La tasa de interrupción de todos los fármacos del estudio debido a cualquier reacción adversa fue del 1,9% en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación de acuerdo con la clasificación de órganos del sistema MedDRA y de acuerdo con su frecuencia, mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 5: Reacciones adversas

Frecuencia	Encorafenib 300 mg en monoterapia (n = 217)	Encorafenib 450 mg en combinación con binimetinib (n = 274)	Encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas			
Muy frecuentes	Papiloma de piel* Nevus melanocítico		Nevus melanocítico
Frecuentes	CCEP ^a Nuevo melanoma primario*	CCEP ^a Carcinoma basocelular* Papiloma de piel*	CCEP ^a Papiloma de piel* Nuevo melanoma primario*
Poco frecuentes	Carcinoma basocelular		Carcinoma basocelular

Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Muy frecuentes		Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico			
Frecuentes	Hipersensibilidad ^b	Hipersensibilidad ^b	Hipersensibilidad ^b
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Muy frecuentes	Apetito disminuido		Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos			
Muy frecuentes	Insomnio		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso			
Muy frecuentes	Cefalea* Neuropatía periférica* Disgeusia*	Neuropatía periférica* Mareos* Cefalea*	Neuropatía periférica* Cefalea*
Frecuentes	Paresia facial ^c	Disgeusia*	Mareos* Disgeusia
Poco frecuentes		Paresia facial ^c	
Trastornos oculares			
Muy frecuentes		Alteración visual* DEPR*	
Frecuentes		Uveítis*	
Poco frecuentes	Uveítis*		

Trastornos cardíacos			
Frecuentes	Taquicardia supraventricular ^d	DVI ^h	Taquicardia supraventricular ^d
Trastornos vasculares			
Muy frecuentes		Hemorragia ⁱ Hipertensión*	Hemorragia ⁱ
Frecuentes		TEV ⁱ	
Trastornos gastrointestinales			
Muy frecuentes	Náuseas Vómitos* Estreñimiento	Náuseas Vómitos* Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*	Náuseas Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal* Diarrea*
Frecuentes		Colitis ^k	
Poco frecuentes	Pancreatitis*	Pancreatitis*	Pancreatitis*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Muy frecuentes	EPP Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia* Eritema* Hiperpigmentación de la piel*	Hiperqueratosis* Erupción* Piel seca* Prurito* Alopecia*	Dermatitis acneiforme* Erupción* Piel seca* Prurito*
Frecuentes	Dermatitis acneiforme* Exfoliación de la piel ^f Fotosensibilidad*	Dermatitis acneiforme* EPP Eritema* Paniculitis* Fotosensibilidad*	Hiperpigmentación de la piel EPP Hiperqueratosis* Alopecia Eritema*
Poco frecuentes			Exfoliación de la piel ^f
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Muy frecuentes	Artralgia* Mialgia ^g Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia* Trastornos musculares/mialgia ^l Dolor en las extremidades Dolor de espalda	Artralgia/ Dolor musculoesquelético* Miopatía/Trastornos musculares* Dolor en las extremidades Dolor de espalda
Frecuentes	Artritis*		
Poco frecuentes		Rabdomiólisis	

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos renales y urinarios			
Frecuentes	Fallo renal*	Fallo renal*	Fallo renal*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Muy frecuentes	Fatiga* Pirexia*	Fatiga* Pirexia* Edema periférico ^m	Fatiga* Pirexia*
Exploraciones complementarias			
Muy frecuentes	γ-glutamil transferasa (GGT) elevada*	Creatinfosfoquinasa en sangre elevada γ-glutamil transferasa (GGT) elevada* Transaminasas elevadas*	
Frecuentes	Transaminasas elevadas* Creatinina en sangre elevada* Lipasa elevada	Fosfatasa alcalina (FA) en sangre Creatinina en sangre elevada* Amilasa elevada Lipasa elevada	Creatinina en sangre elevada* Transaminasas elevadas*
Poco frecuentes	Amilasa elevada		Amilasa elevada Lipasa elevada

*términos compuestos que incluyen más de un término preferente.

a incluye, pero no limitado a, queratoacantoma y carcinoma de células escamosas.

b incluye, pero no limitado a, angioedema, hipersensibilidad a fármacos, hipersensibilidad, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria y reacción anafiláctica.

c incluye trastorno del nervio facial, parálisis facial y paresia facial.

d incluye, pero no limitado a, extrasístoles y taquicardia sinusal.

e incluye eritema, eritema generalizado y eritema plantar.

f incluye dermatitis exfoliativa, exfoliación de la piel y erupción exfoliativa.

g incluye mialgia, fatiga muscular, lesión muscular, espasmo muscular y debilidad muscular.

h incluye disfunción del ventrículo izquierdo, disminución de la fracción de eyección, insuficiencia cardíaca y fracción de eyección anómala.

i incluye hemorragia en distintos órganos, como hemorragia cerebral.

j incluye, pero no limitado a, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, embolia, tromboflebitis, tromboflebitis superficial y trombosis.

k incluye colitis, colitis ulcerosa, enterocolitis y proctitis.

l incluye mialgia, debilidad muscular, espasmo muscular, lesión muscular, miopatía y miositis.

m incluye, pero no limitado a, retención de líquidos, edema periférico y edema localizado.

Cuando encorafenib se utilizó a una dosis de 300 mg g una vez al día en combinación con binimetinib 45 mg dos veces al día (Combo 300) en el estudio CMEK162B2301-Parte 2, I, la frecuencia fue inferior comparado con la población global con Combo 450 para las siguientes reacciones adversas: anemia, neuropatía periférica, hemorragia, hipertensión, prurito (frecuente); y colitis, amilasa elevada y lipasa elevada (poco frecuente).

Descripción de determinadas reacciones adversas

Neoplasias malignas cutáneas

Carcinoma de células escamosas de la piel

Melanoma

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En la población global con Combo 450, se observaron CCEP, incluyendo queratoacantomas, en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento de CCEP (de cualquier grado) fue de 6,5 meses (intervalo de 1,0 a 22,8 meses).

En la población global de encorafenib 300, se notificaron CCEP en el 7,4% (16/217) de los pacientes. En el caso de los pacientes del estudio de fase III (CMEK162B2301) que desarrollaron CCEP, la mediana del tiempo hasta la aparición del primer acontecimiento (de cualquier Grado) fue de 2,3 meses (intervalo de 0,3 a 12,0 meses).

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se observó CCEP, incluido el queratoacantoma, en el 1,4% (3/216) de los pacientes. Los tiempos para el primer evento de CCEP (de cualquier grado) fueron de 0,5, 0,6 y 3,6 meses para estos 3 pacientes.

Nuevo melanoma primario

Melanoma

En la población global de encorafenib 300, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 4,1% (9/217) de los pacientes, notificado como de Grado 1 en el 1,4% (3/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 2,1% (4/217) de los pacientes, de Grado 3 en el 0,5% (1/217) de los pacientes y de Grado 4 en el 0,5% (1/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjeron acontecimientos de nuevo melanoma primario en el 1,9% (4/216) de los pacientes, notificado como de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,9% (2/216) de los pacientes.

Acontecimientos oculares

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó uveítis en el 4,4% (12/274) de los pacientes, siendo de Grado 1 en el 0,4% (1/274) de los pacientes, de Grado 2 en el 3,6% (10/274) de los pacientes y de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Se notificó alteración visual, como visión borrosa y disminución de la agudeza visual, en el 21,5% (59/274) de los pacientes. La uveítis y la alteración visual fueron por lo general reversibles. Se produjo DEPR en el 29,6% (81/274) de los pacientes, la mayoría de ellos presentaron Grado 1-2 y un 1,8% (5/274) presentaron Grado 3.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó DEPR en el 12,5% (32/257) de los pacientes, con Grado 4 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se notificó DVI cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Hemorragia

Melanoma

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 17,9% (49/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2 (14,6 %), y el 3,3% fueron de Grado 3 o 4. En unos pocos pacientes (0,7% o 2/274) fue necesario interrumpir el tratamiento o reducir la dosis. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en el 1,1% (3/274) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron hematuria en el 3,3% (9/274) de los pacientes, hemorragia rectal en el 2,9% (8/274) de los pacientes y hematoquecia en el 2,9% (8/274) de los pacientes. Un paciente sufrió una úlcera gástrica hemorrágica mortal con fallo multiorgánico.

Se notificó hemorragia cerebral en el 1,5% (4/274) de los pacientes, con resultado de muerte en 3 pacientes. Todos los acontecimientos se produjeron en el contexto de metástasis cerebrales nuevas o que progresaron. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron acontecimientos hemorrágicos en un 6,6% (17/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3-4 en un 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

Se observaron acontecimientos hemorrágicos en el 21,3% (46/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab; 1,4% (3/216) de pacientes fueron acontecimientos de Grado 3 y se notificó un caso mortal. Se requirió de interrupción o reducciones de dosis en el 1,9% (4/216) de los pacientes. Los acontecimientos hemorrágicos obligaron a suspender el tratamiento en 1 paciente (0,5%). Los acontecimientos hemorrágicos más frecuentes fueron epistaxis en el 6,9% (15/216) de los pacientes, hematoquecia en el 2,8% (6/216) y hemorragia rectal en el 2,8% (6/216) de los pacientes y hematuria en el 2,8% (6/216) de los pacientes.

Hipertensión

Se notificó hipertensión cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Tromboembolismo venoso

Se notificó TEV cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Pancreatitis

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó elevación de las enzimas pancreáticas, la mayoría de las veces asintomática. Se notificaron elevaciones de la amilasa y la lipasa

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

en el 3,3% (9/274) y el 5,1% (14/274) de los pacientes, respectivamente. Se notificó pancreatitis en el 0,7% (2/274) de los pacientes. Ambos pacientes sufrieron acontecimientos de Grado 3. La pancreatitis obligó a interrumpir la administración del fármaco en el 0,4% (1/274) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó pancreatitis de Grado 3 con elevaciones de la lipasa y la amilasa en 1 paciente (0,5%) y condujo a la interrupción de la dosis.

Reacciones dermatológicas

Erupción

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo erupción en el 19,7% (54/274) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,7% (2/274) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% (1/274) de los pacientes, y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes.

En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó erupción en el 43,3% (94/217) de los pacientes. La mayoría de los casos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 4,6% (10/217) de los pacientes. La erupción obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/217) de los pacientes y a interrumpir la administración del fármaco o modificar la dosis en el 7,4% (16/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo erupción en el 30,6% (66/216) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves, y se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. La erupción provocó la interrupción de la dosis en 0,5% (1/216) de los pacientes.

Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)

Melanoma

Se notificó EPP en el 6,2% (17/274) de los pacientes en la población global con Combo 450. Todas las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 (3,3%) o Grado 2 (2,9%). Se tuvo que interrumpir o modificar la dosis en el 1,1% (3/274) de los pacientes. En el grupo de Combo 300 en la Parte 2 del estudio pivotal, se observó EPP en el 3,9% (10/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó EPP en el 51,6% (112/217) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados: de Grado 1 en el 12,4% (27/217) de los pacientes, de Grado 2 en el 26,7% (58/217) de los pacientes y de Grado 3 en el 12,4%

(27/217) de los pacientes. El EPP obligó a suspender el tratamiento en el 4,1% (9/217) de los pacientes y a interrumpir o modificar la dosis en el 23,0% (50/217) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En la población tratada con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó EPP en el 5,1% (11/216) de los pacientes. La mayoría de las reacciones adversas de EPP fueron de Grado 1 en 3,7% (8/216 de los pacientes). Se notificaron acontecimientos de Grado 2 en el 0,9% (2/216) de los pacientes, y de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. No se requirió interrupción de la dosis, modificación de la dosis o interrupción del tratamiento.

Dermatitis acneiforme

Melanoma

Se notificó dermatitis acneiforme cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, la dermatitis acneiforme ocurrió en el 33,3% (72/216) de los pacientes y fue principalmente de Grado 1 (en el 25,5% (55/216) de los pacientes) o Grado 2 (en el 6,9% (15/216) de los pacientes). Se notificó reducción o interrupción de la dosis en el 2,3% (5/216) de los pacientes. No se notificó la interrupción del tratamiento. La dermatitis acneiforme fue generalmente reversible.

Fotosensibilidad

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó fotosensibilidad en el 4,0% (11/274) de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de Grado 1-2, se notificaron acontecimientos de Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes y ningún acontecimiento obligó a suspender el tratamiento. Se notificó la interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes. En la población conjunta de encorafenib 300, se notificó fotosensibilidad en el 4,1% (9/217) de los pacientes. Todos los acontecimientos fueron de Grado 1 o 2. Ningún acontecimiento requirió suspensión, modificación o interrupción de la dosis.

Paresia facial

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo paresia facial en el 0,7% (2/274) de los pacientes, incluido el Grado 3 en el 0,4% (1/274) de los pacientes. Los acontecimientos fueron reversibles y ningún acontecimiento dio lugar a la suspensión del tratamiento. Se notificó interrupción o modificación de la dosis en el 0,4% (1/274) de los pacientes. En la población conjunta de encorafenib 300, se observó paresia facial en el 7,4% (16/217) de los

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

pacientes. La mayoría de los acontecimientos fueron de leves a moderados: Grado 1 en 2,3% (5/217), Grado 2 en 3,7% (8/217) y Grado 3 en 1,4% (3/217) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio del primer evento de paresia facial fue de 0,3 meses (rango de 0,1 a 12,1 meses). La paresia facial, en general, fue reversible y obligó a la suspensión del tratamiento en el 0,9% (2/217 de los pacientes). Se notificó interrupción o modificación de la dosis en 3,7% (8/217) y se notificó tratamiento sintomático que incluía corticosteroides en 5,1% (11/217) de los pacientes.

Elevación de la CK y rabdomiólisis

Se notificó elevación de la CK y rabdomiólisis cuando se administró encorafenib en combinación con binimetinib en pacientes con melanoma.

Disfunción renal

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó un leve aumento asintomático de la creatinina en sangre, principalmente de Grado 1, en el 6,2% (17/274) de los pacientes que recibieron Combo 450 mg. La incidencia de elevaciones de Grado 3 o 4 fue del 0,7% (2/274). Se notificaron acontecimientos de fallo renal, como lesión renal aguda e insuficiencia renal, en el 3,3% (9/274) de los pacientes tratados con la combinación de encorafenib y binimetinib, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes. El fallo renal fue por lo general reversible al interrumpir la administración del fármaco, rehidratar al paciente y adoptar otras medidas de soporte.

Cáncer colorrectal

Se notificó elevación de la creatinina en sangre en el 2,8% (6/216) de los pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab. Todos fueron leves, excepto un acontecimiento de Grado 4. Los acontecimientos de insuficiencia renal fueron de Grado 3 o 4 y se notificaron como lesión renal aguda en el 1,9% (4/216) de los pacientes y fallo renal en el 0,5% (1/216) de los pacientes.

Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas

Melanoma

Las incidencias de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas en la población global con Combo 450 se indican a continuación:

- Elevación de transaminasas: 15,7% (43/274) global; Grado 3 a 4: 5,5% (15/274)
Elevación de la GGT: 14,6% (40/274) global; Grado 3 a 4: 8,4% (23/274)
- En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, la incidencia de anomalías de las pruebas analíticas hepáticas fue:
 - Elevación de transaminasas: 13,2% (34/257) global; Grado 3 a 4: 5,4% (14/257)
 - Elevación de la GGT: 14,0% (36/257) global; Grado 3 a 4: 4,7% (12/257)

Cáncer colorrectal

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La incidencia de aumento de las transaminasas en pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab fue del 8,8% (19/216) de los pacientes, con Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Melanoma

En la población global con Combo 450, se observó diarrea en el 38% (104/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 a 4 en el 3,3% (9/274) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,4% de los pacientes y a interrumpir la administración o modificar la dosis en el 4,4% de los pacientes.

Se produjo estreñimiento en el 24,1% (66/274) de los pacientes, que fue de Grado 1 o 2. Se notificó dolor abdominal en el 27,4% (75/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron náuseas el 41,6% (114/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,6% (7/274) de los pacientes. Sufrieron vómitos el 28,1% (77/274) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 2,2% (6/274) de los pacientes.

En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observaron náuseas en el 27,2% (70/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 15,2% (39/257) de los pacientes, que fueron de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes. Se produjo diarrea en el 28,4% (73/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,6% (4/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se observó diarrea en el 38,4% (83/216) de los pacientes que fue de Grado 3 en el 2,8% (6/216) de los pacientes. La diarrea obligó a suspender el tratamiento en el 0,5% (1/216) de los pacientes y la interrupción o modificación de la dosis en el 3,7% (8/216) de los pacientes. Se notificó dolor abdominal en el 36,6% (79/216) de los pacientes que fue de grado 3 en el 5,1% (11/216) de los pacientes. Tuvieron náuseas el 38,0% (82/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 0,5% (1/216) de los pacientes. Se produjeron vómitos en el 27,3% (59/216) de los pacientes con acontecimientos de Grado 3 en el 1,4% (3/216) de los pacientes. El estreñimiento apareció en el 18,1% (39/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2. En general, los trastornos gastrointestinales se controlaron con el tratamiento habitual.

Anemia

Melanoma

En la población global con Combo 450, se notificó anemia en el 19,7% (54/274) de los pacientes, con Grado 3 o 4 en el 4,7% (13/274) de los pacientes. Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a la anemia, aunque en el 1,5% (4/274) fue necesario interrumpir la administración o modificar la dosis. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2,

en el grupo de Combo 300, se observó anemia en el 9,7% (25/257) de los pacientes, que fue de Grado 3-4 en el 2,7% (7/257) de los pacientes.

Dolor de cabeza

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo dolor de cabeza en el 21,5% (59/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 1,5% (4/274) de los pacientes. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se notificó dolor de cabeza en un 12,1% (31/257) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 0,4% (1/257) de los pacientes.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se produjo dolor de cabeza en un 20,4% (44/216) de los pacientes y fue de Grado 1 o 2.

Fatiga

Melanoma

En la población global con Combo 450, se produjo fatiga en el 43,8% (120/274) de los pacientes, que fue de Grado 3 en el 2,9% (8/274) de los pacientes. En el estudio CMEK162B2301-Parte 2, en el grupo de Combo 300, se observó fatiga en un 33,5% (86/257) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3-4 en el 1,6% (4/257) de los pacientes. Cáncer colorrectal En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab, se notificó fatiga en un 56,9% (123/216) de los pacientes, con acontecimientos de Grado 3 en el 7,9% (17/216) de los pacientes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Melanoma

En la población global con Combo 450 (n = 274), 194 pacientes (70,8%) eran menores de 65 años, 65 pacientes (23,7%) tenían entre 65 y 74 años y 15 pacientes (5,5%) tenían más de 75 años. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los más jóvenes. La proporción de pacientes que experimentó un efecto adverso (EA) y un efecto adverso grave (EAG) fue similar en pacientes con < 65 años y en aquellos con ≥ 65 años. Los EAs más comunes registrados con mayor incidencia en pacientes con ≥ 65 años en comparación con los pacientes de < 65 años incluyeron la diarrea, el prurito, y la elevación de la GGT y la fosfatasa alcalina.

Cáncer colorrectal

En pacientes tratados con encorafenib 300 mg en combinación con cetuximab (n = 216), 134 pacientes (62%) tenían < 65 años, 62 pacientes (28,7%) tenían 65-74 años y 20 pacientes (9,3%) tenían ≥ 75 años. Los efectos adversos más comunes notificados con una mayor incidencia en pacientes de ≥ 65 años en comparación con pacientes de < 65 años

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

incluyeron anemia, astenia, disminución del apetito y disnea. Tanto en las poblaciones de melanoma como de cáncer colorrectal, debido a un número muy pequeño de pacientes tratados en el subgrupo de edad de pacientes con edad ≥ 75 años, no se pudieron evaluar las diferencias en la incidencia de EA en comparación con pacientes con edad <75 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Interacciones:

Efectos de otros medicamentos sobre Encorafenib

Encorafenib se metaboliza principalmente por la CYP3A4.

Inhibidores de la CYP3A4

La administración concomitante de inhibidores moderados (diltiazem) y potentes (posaconazol) de la CYP3A4 con dosis únicas de encorafenib en voluntarios sanos provocó un incremento de 2 y 3 veces del área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC), respectivamente, y un aumento del 44,6% y 68,3% en la concentración máxima de encorafenib ($C_{m\acute{a}x}$), respectivamente.

Las predicciones basadas en modelos indican que el efecto de posaconazol tras la administración repetida puede ser similar para el ABC (aumento de 3 veces) y ligeramente mayor para la $C_{m\acute{a}x}$ (aumento de 2,7 veces). Las predicciones basadas en modelos para ketoconazol sugieren un incremento de 5 veces para el ABC, aproximadamente, y de 3 a 4 veces para la $C_{m\acute{a}x}$ de encorafenib después de la administración de encorafenib 450 y 300 mg una vez al día, respectivamente.

Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de encorafenib con inhibidores potentes de la CYP3A4 (debido al aumento de la exposición a encorafenib y el posible incremento de la toxicidad; ver sección 5.2). Algunos ejemplos de inhibidores potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, ritonavir, itraconazol, claritromicina, telitromicina, posaconazol y el zumo de pomelo. Si es inevitable el uso concomitante de inhibidores potentes del sistema enzimático CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

La administración concomitante de inhibidores moderados de la CYP3A4 debe hacerse con precaución. Algunos ejemplos de inhibidores moderados de la CYP3A4 son, entre otros: amiodarona, eritromicina, fluconazol, diltiazem, amprenavir e imatinib. Cuando se administra de forma concomitante encorafenib con un inhibidor moderado del CYP3A, por seguridad se debe controlar de manera atenta a los pacientes.

Inductores de la CYP3A4

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La administración concomitante de encorafenib con un inductor de la CYP3A4 no se ha evaluado en ningún estudio clínico; sin embargo, es probable que la exposición a encorafenib se vea reducida y, por consiguiente, su eficacia puede resultar comprometida. Algunos ejemplos de inductores moderados o potentes de la CYP3A4 incluyen, pero no se limitan a, carbamazepina, rifampicina, fenitoína e hipérico (hierba de san Juan). Se debe considerar el uso de fármacos alternativos sin capacidad o con una capacidad mínima de inducir el CYP3A.

Efectos de encorafenib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP

Encorafenib es tanto inductor como inhibidor de la CYP3A4. El uso concomitante con fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 (p. ej., anticonceptivos hormonales) puede aumentar la toxicidad o restar eficacia a estos fármacos. La administración concomitante de fármacos que sean sustratos de la CYP3A4 se debe hacer con precaución.

Encorafenib es un inhibidor de la UGT1A1. El uso concomitante de fármacos que sean sustratos de la UGT1A1 (p. ej., raltegravir, atorvastatina y dolutegravir) puede aumentar su exposición y, por consiguiente, se deben administrar con precaución.

Efecto de encorafenib sobre binimetinib

Aunque encorafenib es un inhibidor reversible relativamente potente de la UGT1A1, no se han observado diferencias clínicas en la exposición a binimetinib cuando este se administra de forma concomitante con encorafenib.

Sustratos transportadores

In vivo, encorafenib es un inhibidor de OATP1B1, OATP1B3 y/o BCRP. La coadministración de encorafenib con sustratos de OATP1B1, OATP1B3 o BCRP (como rosuvastatina, atorvastatina, metotrexato) puede producir un aumento de las concentraciones. In vitro, encorafenib es un inhibidor potencial de cierto número de otros transportadores. Los fármacos que son sustratos de los transportadores renales OAT1, OAT3, OCT2 (como furosemida o penicilina) o sustratos de los transportadores hepáticos OCT1 (como bosentán) o sustratos de P-gp (p. ej., posaconazol) también pueden ver aumentada su exposición.

Por consiguiente, estos fármacos, sustratos de transportadores, se deben coadministrar con precaución.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con encorafenib se debe iniciar y supervisar bajo la responsabilidad de un médico con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Melanoma

La dosis recomendada de encorafenib es de 450 mg (seis cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con binimetinib.

Cáncer colorrectal

La dosis recomendada de encorafenib es de 300 mg (cuatro cápsulas de 75 mg) una vez al día, cuando se utiliza en combinación con cetuximab.

Modificación de la dosis

Melanoma

Para controlar las reacciones adversas puede ser necesario reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las Tablas 1, 3 y 4). Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de binimetinib, consulte la sección de posología de la información para prescribir de binimetinib. En la Tabla 1 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib en la indicación de melanoma

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib
Dosis inicial	450 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	300 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	200 mg una vez al día ^a
Modificaciones posteriores	Hay datos limitados para la reducción de dosis a 100 mg una vez al día. Se debe suspender de forma permanente el

	tratamiento con encorafenib si el paciente no puede tolerar 100 mg una vez al día.
--	--

^a 225 mg también es una 2ª reducción de la dosis aceptable en regiones en donde la concentración de 50 mg no está comercializada.

No se recomienda la administración de encorafenib a una dosis de 450 mg una vez al día en monoterapia. Si se interrumpe de manera temporal la administración de binimetinib, se debe reducir la dosis de encorafenib a 300 mg una vez al día mientras dure la interrupción de binimetinib (ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib), ya que encorafenib no se tolera bien a la dosis de 450 mg en monoterapia. Si se suspende de forma permanente la administración de binimetinib, se debe suspender el tratamiento con encorafenib.

Si se interrumpe de manera temporal la administración de encorafenib (ver tablas 3 y 4), se debe interrumpir también la de binimetinib. Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de binimetinib.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si se produce toxicidad relacionada con el tratamiento, entonces la dosis de encorafenib y binimetinib se debe reducir, interrumpir o suspender. Las modificaciones de dosis son necesarias solo para binimetinib (reacciones adversas relacionadas principalmente con binimetinib) para lo siguiente: el desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEPR), la oclusión venosa retiniana (OVR), la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, la disfunción cardíaca, el aumento de la creatinfosfoquinasa (CK, por sus siglas en inglés) y la rabdomiólisis, y el tromboembolismo venoso (TEV).

Si se produce una de estas toxicidades, ver sección de posología de la información para prescribir de binimetinib para obtener instrucciones sobre la modificación de la dosis de binimetinib.

Cáncer colorrectal

El manejo de las reacciones adversas puede requerir reducir la dosis, interrumpir temporalmente la administración o suspender el tratamiento de encorafenib (ver las Tablas 2, 3 y 4).

Para obtener información sobre la posología y las modificaciones de dosis recomendadas de cetuximab, consulte la sección de posología de la información para prescribir de cetuximab.

En la Tabla 2 se indican las recomendaciones para la reducción de la dosis de encorafenib.

Tabla 2: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab en la indicación de CCRm

Nivel de dosis	Dosis de encorafenib cuando se utiliza en combinación con cetuximab
Dosis inicial	300 mg una vez al día
1ª reducción de la dosis	225 mg una vez al día
2ª reducción de la dosis	150 mg una vez al día

Si se suspende de forma permanente la administración de encorafenib, se debe suspender también la de cetuximab.

Si se suspende de forma permanente la administración de cetuximab, se debe suspender también la de encorafenib.

Melanoma y cáncer colorrectal

Las modificaciones de dosis en caso de reacciones adversas se indican a continuación y en las tablas 3 y 4.

Para nuevas neoplasias malignas cutáneas primarias: No es necesario modificar la dosis de encorafenib. Para nuevas neoplasias malignas no cutáneas primarias positivas para la mutación de RAS: Se debe considerar suspender el tratamiento con encorafenib de forma permanente.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Tabla 3: Modificaciones de dosis recomendadas para encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para determinadas reacciones adversas

Grado de la reacción adversa^a	Encorafenib
Reacciones cutáneas	
Grado 2	Se debe continuar con encorafenib. Si la erupción empeora o no mejora en el plazo de 2 semanas de tratamiento, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y, después, reanudarla a la misma dosis.
Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarla a la misma dosis en caso de ser el primer acontecimiento, o reanudarla a una dosis reducida si es de Grado 3 recurrente.
Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (EPP)	
Grado 2	Se debe continuar la administración de encorafenib e instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos. Si, a pesar del tratamiento de soporte, no mejora en 2 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 y reanudarse a la misma dosis o a una dosis reducida.
Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib, instaurar medidas de soporte tales como tratamientos tópicos, y se debe examinar al paciente semanalmente. Encorafenib se debe reanudar a la misma dosis o a una dosis reducida cuando mejore a Grado 0 o 1.
Uveítis, incluidas iritis e iridociclitis	
Grado 1-3	En caso de uveítis de Grado 1 o 2 que no responde a tratamiento ocular específico (p. ej., tópico) o de uveítis de Grado 3, se debe suspender la administración de encorafenib y repetirse el control oftalmológico a las 2 semanas. - Si la uveítis es de Grado 1 y mejora a Grado 0, se debe reanudar el tratamiento a la misma dosis. - Si la uveítis es de Grado 2 o 3 y mejora a Grado 0 o 1, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado de la reacción adversa ^a	Encorafenib
	• Si no mejora en 6 semanas, se debe repetir el control oftalmológico, y suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
• Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib y realizar un seguimiento con control oftalmológico.
<i>Prolongación del intervalo QTc</i>	
• QTcF >500 ms con una variación ≤60 ms respecto al valor previo al tratamiento.	Se debe suspender la administración de encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4). Se debe reanudar el tratamiento con encorafenib a dosis reducida cuando el QTcF sea ≤500 ms. Se debe suspender la administración de encorafenib si se produce más de una recaída.
• QTcF >500 ms con un aumento >60 ms respecto al valor previo al tratamiento	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib (ver seguimiento en sección 4.4).
<i>Anomalías de las pruebas analíticas hepáticas</i>	
• Grado 2 (aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a ≤5 veces el límite superior normal (LSN))	Se debe continuar con encorafenib. • Si no se produce mejoría en 4 semanas, se debe suspender la administración de encorafenib hasta que mejore a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales o previos al tratamiento y, después, reanudarse el tratamiento a la misma dosis
• Primer acontecimiento de Grado 3 (AST o ALT >5 veces el LSN y bilirrubina en sangre >2 veces el LSN)	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
• Primer acontecimiento de Grado 4 (AST o ALT >20 LSN)	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. • Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. • Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Grado de la reacción adversa ^a	Encorafenib
	O bien, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Grado 3 recurrente (AST o ALT > 5x LSN y bilirubina en sangre > 2x LSN)	Se debe considerar la suspensión permanente de encorafenib.
Acontecimiento recurrente de Grado 4 (AST o ALT > 20 LSN)	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

^a Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés) versión 4.03

Tabla 4: Modificaciones de dosis recomendadas de encorafenib cuando se utiliza en combinación con binimetinib o en combinación con cetuximab para otras reacciones adversas

Grado de la reacción adversa	Encorafenib
- Reacciones adversas recurrentes o intolerables de Grado 2 - Primer acontecimiento de reacciones adversas de Grado 3	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Primer acontecimiento de cualquier reacción adversa de Grado 4	Se debe suspender la administración de encorafenib durante un máximo de 4 semanas. - Si mejora a Grado 0 o 1 o a los valores iniciales, se debe reanudar el tratamiento a dosis reducida. - Si no mejora, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib. O bien, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Reacciones adversas recurrentes de Grado 3	Se debe considerar suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.
Reacciones adversas recurrentes de Grado 4	Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con encorafenib.

Duración del tratamiento

El tratamiento se continuará hasta que el paciente deje de obtener beneficio del mismo o hasta la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis olvidadas

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si el paciente olvida tomar una dosis de encorafenib, solo debe tomar la dosis olvidada en caso de que falten más de 12 horas hasta la siguiente dosis programada.

Vómitos

Si el paciente sufre vómitos tras la administración de encorafenib, no debe tomar una dosis adicional, sino esperar hasta la siguiente dosis programada.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No son necesarios ajustes de la dosis para pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

Los pacientes con insuficiencia hepática de leve a grave pueden presentar una mayor exposición a encorafenib. Se debe administrar encorafenib con precaución a dosis de 300 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). No se puede hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh clase B) o grave (Child-Pugh clase C).

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, según un análisis farmacocinético (FC) poblacional. No hay datos clínicos sobre el uso de encorafenib en pacientes con insuficiencia renal grave. Por consiguiente, no se puede determinar la posible necesidad de un ajuste de dosis. Encorafenib se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave. Población pediátrica No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de encorafenib en niños y adolescentes. No se dispone de datos.

Método de administración

Braftovi® se toma vía oral. Las cápsulas deben tragarse enteras con agua. Pueden tomarse con o sin alimentos. Se debe evitar la administración de encorafenib con zumo de pomelo.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01EC03	ENCORAFENIB	CÁPSULA	75 mg

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión LL-PLD_ Col_ EU Pierre Fabre SPC_09Nov2021_v1.0. y la información para prescribir versión LLD_ Col_ EU Pierre Fabre SPC_09Nov2021_v1.0. allegados mediante Radicado 20221094335.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.1 del producto Braftovi 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.

En relación con la declaración de nueva entidad química el interesado argumenta diferencias en pruebas *in vitro* y que la indicación en cáncer colorrectal solo ha sido aprobada para encorafenib. La Sala encuentra que encorafenib hace parte del grupo de los inhibidores BRAF con dabrafenib (aprobado en 2014, expedición registro desde 2016) y vemurafenib (expedición 2012). Por tanto, la Sala no recomienda la protección por estar exceptuado con base en lo establecido en el apartado b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002.

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

3.1.1.5 EXALIEF 800 mg COMPRIMIDOS

Expediente : 20227233
Radicado : 20221085295 / 20241036963
Fecha : 19/02/2024
Interesado : BIAL - PORTELA & C^a, S.A.

Composición: Cada comprimido contiene 800 mg de Acetato de eslicarbazepina

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones:

Exalief está indicado en:

- monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011727 emitido mediante Acta No.14 de 2022 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023011727 emitido mediante Acta No.14 de 2022 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

Los cuatro requerimientos realizados en el Auto antes mencionado estuvieron relacionados con presentar información adicional de eficacia y seguridad de acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en niños con crisis de inicio parcial refractaria, explicar las altas tasas de abandono de cerca del 45% en los que recibieron 1200mg/día de eslicarbazepina y sus implicaciones, sustentar el margen de inferioridad del 20% en el estudio BIA-2093-311 y sustentar el posible uso concomitante con carbamazepina u oxcarbazepina.

Con respecto al primer requerimiento, el interesado no allega información adicional sino aclara que los únicos estudios clínicos que justifican la eficacia de acetato de eslicarbazepina como terapia adyuvante en niños con crisis de inicio parcial refractaria son dos estudios fase 2 (Estudio BIA-2093-208 y Estudio BIA-2093-202) y un estudio fase 3 (Estudio BIA-2093-305), que ya fue conceptuado por la Sala y que no mostró resultados estadísticamente significativos con respecto al brazo con placebo. El interesado menciona que esta situación se debió principalmente a la variabilidad sustancial en los hallazgos de eficacia (particularmente en el grupo etario de 2-6 años) y la dosificación subóptima en el grupo de 2-6 años. Sin embargo, los estudios BIA-2093-305 y BIA-2093-208 demostraron un beneficio clínicamente significativo de acetato de eslicarbazepina en cuanto a la reducción de la frecuencia de crisis epilépticas en niños mayores a 6 años. Con respecto a seguridad, el interesado aclara que en la fase de extensión abierta de los estudios BIA-2093-208 (Partes II, III) y BIA-2093-305 (Partes II a V), se informaron al menos TEAE posiblemente relacionados en 99 de 372 (26,6%) pacientes. Las reacciones adversas con una incidencia >1% fueron somnolencia (5,9%), diplopía (3,5%), convulsiones (4,6%), aumento de la gamma-glutamyl transferasa (3,5%, es decir, 13 de 372 niños, de los cuales 10 pertenecen al grupo de edad de 2 a 5 años), vómitos (2,2%), mareos (1,3%), fatiga (1,3%), dolor de cabeza (1,3%) y vértigo (1,1%). Los TEAE notificados por la mayoría de los sujetos ≥ 6 años en el subgrupo ≥ 20 mg/kg/día en la parte abierta fueron: dolor de cabeza (17,3%), somnolencia (11,5%), vómitos (9,6%), faringitis (9,6%), amigdalitis. (9,6%) alteración de la marcha (7,7%) y faringoamigdalitis (7,7%) en el subgrupo 20-<30 mg/kg/día, y convulsiones (11,4%), infección del tracto respiratorio (9,5%), vómitos (7,6%), nasofaringitis (7,6%), infección viral del tracto respiratorio (6,7%) y dolor de cabeza (5,7%) en el subgrupo = 30 mg/kg/día. Adicionalmente, informa que el Plan de Gestión de Riesgos (RMP) Versión 22.0 se aprobó en abril de 2017 y es el RMP válido actualmente en la UE. Y los riesgos

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

importantes identificados son la hiponatremia y las reacciones adversas cutáneas, y los riesgos potenciales importantes son el índice normalizado internacional y el aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada, los cambios en la función tiroidea, la isquemia cardiovascular/cerebrovascular, la posibilidad de tendencias suicidas y los problemas óseos.

Con respecto al segundo requerimiento, el interesado aclara que las altas tasas de abandono (45%) en el estudio BIA-2093-302 obedecen al hecho de que se incluyeron en el cálculo, tanto 18 pacientes que discontinuaron el estudio por causas no relacionadas con el tratamiento (y pueden ser múltiples, por ejemplo, no asistir a las visitas de seguimiento, el uso de fármacos concomitantes no permitidos por protocolo, etc), como 25 pacientes que abandonaron por causas relacionadas con el tratamiento, principalmente efectos adversos (EAs), que la tasa de abandono se debía calcular únicamente con los 25 pacientes y sería del 25.7% (en lugar de 45%). Asimismo, el estudio BIA-2093-302 mostró que el abandono debido a efectos adversos es dosis-dependiente y más prevalente en el grupo ESL 1200mg, mientras que el tratamiento con ESL 800 mg pareció ofrecer un mejor balance riesgo-beneficio.

Con respecto al tercer requerimiento, el interesado aclara que en el protocolo del estudio BIA-2093-311 se estableció un margen de no inferioridad (NI) de 12% entre acetato de eslicarbazepina vs. carbamazepina de liberación controlada (CBZ-CR) en monoterapia en pacientes de nuevo diagnóstico.

Con respecto al cuarto requerimiento, el interesado aclara que no se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos. En los estudios de adyuvancia, (BIA-2093-301; BIA-2093-302, BIA-2093-303, BIA-2093-304) no se permitió el uso de OXC como fármaco concomitante. En cambio, el uso concomitante con carbamazepina (CBZ) se observó en los ensayos clínicos aleatorizados en adyuvancia, donde la gran mayoría de pacientes estaban en tratamiento con CBZ previo a la administración de ESL.

Debido a que el interesado da respuesta satisfactoria a los cuatro requerimientos realizados, la Sala recomienda aprobar el medicamento como lo solicita el interesado.

Y con respecto a la declaración de nueva entidad química, la Sala ratifica el concepto emitido en el Acta No. 14 de 2022 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB: *“Finalmente, la Sala no recomienda declarar el principio activo acetato de eslicarbazepina como una nueva entidad química a la luz del Decreto 2085 de 2002, dada su similaridad con carbamazepina y oxcarbazepina (artículos 1 y 4). Por lo tanto, no recomienda la protección a que hace referencia dicho Decreto”*.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada comprimido contiene 800 mg de Acetato de eslicarbazepina

Forma farmacéutica: Comprimidos

Indicaciones:

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Exalief está indicado en:

- monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, en adultos con epilepsia recién diagnosticada;
- terapia adyuvante en pacientes adultos, adolescentes y niños mayores de 6 años, con crisis de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo, a otros derivados de carboxamida (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina), o a alguno de los excipientes.
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado.

Precauciones y advertencias:

Ideación suicida

Se han notificado conductas e ideación suicidas en pacientes tratados con principios activos antiepilépticos en diversas indicaciones. Un metaanálisis de estudios aleatorizados controlados con placebo de medicamentos antiepilépticos también ha demostrado un leve incremento del riesgo de conductas e ideación suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo, y los datos disponibles no excluyen la posibilidad de un aumento del riesgo para el acetato de eslicarbazepina. En consecuencia, debe vigilarse a los pacientes para detectar signos de conductas e ideación suicidas, y debe considerarse el tratamiento pertinente. Se debe aconsejar a los pacientes (y a sus cuidadores) que consulten a un médico ante la aparición de signos de conductas o ideación suicidas.

Trastornos del sistema nervioso

El acetato de eslicarbazepina se ha asociado con ciertas reacciones adversas del sistema nervioso central, tales como mareo y somnolencia, que podrían aumentar la aparición de lesiones accidentales.

Otras advertencias y precauciones

En caso de que se deba interrumpir el tratamiento con Exalief se recomienda retirarlo gradualmente, con el fin de minimizar un posible aumento de la frecuencia de las convulsiones.

Reacciones cutáneas

En el 1,2% del total de la población tratada con Exalief en ensayos clínicos en pacientes epilépticos se produjo como reacción adversa erupción. Se han notificado casos de urticaria y angioedema en pacientes que toman Exalief. El angioedema en el contexto de una reacción de hipersensibilidad/anafiláctica asociada con edema laríngeo puede ser mortal. Si se desarrollan signos o síntomas de hipersensibilidad debe interrumpirse

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

inmediatamente la administración de acetato de eslicarbazepina y debe iniciarse un tratamiento alternativo.

En la experiencia post comercialización con el tratamiento de Exalief se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o ser mortales. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas, y se les debe controlar estrechamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos o síntomas que insinúan la aparición de estas reacciones, se debe retirar el tratamiento de Exalief inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo (según corresponda). Si los pacientes han desarrollado tales reacciones, el tratamiento con xalief no debe reiniciarse en estos pacientes en ningún momento.

Alelo HLA-B* 1502 en los grupos étnicos chino Han, Thai y otras poblaciones asiáticas

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen Thai y del grupo étnico chino Han, presenta una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con carbamazepina. La similitud de la estructura química del acetato de eslicarbazepina con la de la carbamazepina, hace posible que los pacientes positivos para el HLA-B*1502 puedan presentar riesgo de desarrollar SSJ durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. La prevalencia de HLA-B*1502 en poblaciones Thai y del grupo étnico chino Han, se encuentra alrededor del 10%. Siempre que sea posible, se deberá estudiar la presencia de este alelo en estos sujetos antes de comenzar un tratamiento con carbamazepina o con principios activos químicamente relacionados. Si dichos pacientes resultan positivos para el alelo HLA-B*1502, sólo se considerará el uso de acetato de eslicarbazepina en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Debido a la prevalencia de este alelo en otras poblaciones asiáticas (por ejemplo, por encima de 15% en Filipinas y Malasia), se deberá considerar realizar pruebas genéticas en dichas poblaciones de riesgo debido a la presencia de HLA-B * 1502.

Alelo HLA- A*3101 – Poblaciones con ascendentes europeos y japoneses

Existen algunos datos que sugieren una asociación entre el HLA-A*3101 y un mayor riesgo de inducción por parte de la carbamazepina de reacciones adversas cutáneas incluyendo SSJ, NET, erupción con eosinofilia (DRESS), u otras menos graves como pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y erupción maculopapular en personas de ascendencia europea y en japoneses. La frecuencia del alelo HLA-A* 3101 varía ampliamente entre las poblaciones étnicas. El alelo HLA-A* 3101 tiene una prevalencia del 2 al 5% en las poblaciones europeas y cerca del 10% en población japonesa.

La presencia del alelo HLA-A* 3101 puede incrementar el riesgo de reacciones cutáneas inducidas por carbamazepina (mayoritariamente las de menor gravedad) del 5,0% en la población general al 26,0% entre los sujetos de ascendencia europea, mientras que su ausencia puede reducir el riesgo del 5,0% al 3,8%.

No existen suficientes datos para apoyar la recomendación del estudio del alelo HLA-A* 3101, antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina o compuestos químicamente relacionados.

Si los pacientes de ascendencia europea o de origen japonés saben que son positivos para el alelo HLA-A* 3101, se considerará el uso de carbamazepina o compuestos químicamente relacionados, en aquellos casos en los que los beneficios superen a los potenciales riesgos.

Hiponatremia

Se ha notificado hiponatremia como reacción adversa en 1,5% de los pacientes tratados con Exalief. En la mayoría de los casos la hiponatremia es asintomática; sin embargo, puede estar acompañada por síntomas clínicos como empeoramiento de las convulsiones, confusión o disminución de la conciencia. La frecuencia de hiponatremia se incrementó con el aumento de la dosis de acetato de eslicarbazepina. En pacientes con enfermedad renal preexistente que provoque hiponatremia, o en pacientes tratados de forma concomitante con medicamentos que podrían por sí mismos provocar hiponatremia (por ejemplo, diuréticos, desmopresina, carbamazepina), deberán controlarse los niveles de sodio sérico antes y durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. Además, deben determinarse los niveles de sodio sérico en caso de presentarse signos clínicos de hiponatremia. Aparte de esos casos, deberán determinarse los niveles de sodio durante las pruebas rutinarias de laboratorio. Si se presentara hiponatremia clínicamente significativa, debe interrumpirse la administración de acetato de eslicarbazepina.

Intervalo PR

Se han observado prolongaciones del intervalo PR en ensayos clínicos con acetato de eslicarbazepina. Deberán tomarse las precauciones pertinentes en pacientes con afecciones médicas (por ejemplo, niveles bajos de tiroxina, anomalías de la conducción cardíaca), o si se usan concomitantemente medicamentos que se sabe que están asociados con la prolongación de PR.

Insuficiencia renal

Deben tomarse las precauciones pertinentes en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal, y debe ajustarse la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina. No se recomienda el uso en pacientes con CLCR <30 ml/min debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

Dado que los datos clínicos son limitados en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y que se carece de datos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática grave, el acetato de eslicarbazepina debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, y no se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Riesgos relacionados con la epilepsia y los medicamentos antiepilépticos en general.

Se ha demostrado que en la descendencia de mujeres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico, la prevalencia de malformaciones es de dos a tres veces mayor que el índice de aproximadamente 3 % en la población general. Las malformaciones notificadas más frecuentemente son labio leporino, malformaciones cardiovasculares y defectos del tubo neural. Todas las mujeres en edad fértil, y especialmente las mujeres que planean quedarse embarazadas o están embarazadas, y que están tomando un tratamiento antiepiléptico, deben recibir asesoramiento médico especializado en relación con el riesgo potencial para el feto causado tanto por las convulsiones como por el tratamiento antiepiléptico. Se debe evitar suspender el tratamiento con medicamentos antiepilépticos (FAE) de forma súbita, ya que podría provocar convulsiones que podrían tener consecuencias graves para la mujer y el feto. Siempre que sea posible, para tratar la epilepsia en el embarazo, se prefiere la monoterapia porque la terapia con múltiples FAE podría estar asociada con un mayor riesgo de malformaciones congénitas que la monoterapia, dependiendo de los FAE asociados.

Se han observado trastornos del desarrollo neurológico en hijos de madres con epilepsia que utilizan un tratamiento antiepiléptico. No hay datos disponibles para el acetato de eslicarbazepina sobre este riesgo.

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina. El acetato de eslicarbazepina interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, debe utilizarse un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro durante el tratamiento y hasta el final del ciclo en curso tras la suspensión de éste. Las mujeres en edad fértil deben recibir asesoramiento sobre el uso de otros métodos anticonceptivos eficaces. Se debe utilizar al menos un método anticonceptivo eficaz (como un dispositivo intrauterino) o dos formas anticonceptivas complementarias, incluido un método de barrera. Las circunstancias individuales deben evaluarse en cada caso, involucrando a la paciente en la discusión, al elegir el método anticonceptivo.

Riesgo relacionado con el acetato de eslicarbazepina

Hay datos limitados relativos al uso de acetato de eslicarbazepina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en los seres humanos (incluidas las principales malformaciones congénitas, trastornos del desarrollo neurológico y otros efectos tóxicos para la reproducción).

El acetato de eslicarbazepina no debe utilizarse durante el embarazo a menos que se considere que el beneficio supera el riesgo tras una cuidadosa consideración de las opciones alternativas de tratamiento adecuadas.

Si las mujeres a las que se administra acetato de eslicarbazepina quedan embarazadas o planean quedarse embarazadas, debe reevaluarse cuidadosamente el uso de Exalief. Deben administrarse dosis mínimas efectivas, y siempre que fuera posible debe preferirse la monoterapia como mínimo durante los tres primeros meses del embarazo. Se debe asesorar a las pacientes con respecto a la posibilidad de aumento del riesgo de malformaciones, y debe dárseles la oportunidad de realizar estudios de detección prenatal.

Vigilancia y prevención

Los medicamentos antiepilépticos pueden contribuir a la deficiencia de ácido fólico, una posible causa que contribuye a la anomalía fetal. Se recomienda un complemento de ácido fólico antes y durante el embarazo. Como no se ha probado la eficacia de este complemento, se puede ofrecer un diagnóstico prenatal específico incluso para las mujeres con un tratamiento complementario de ácido fólico.

En el neonato

Se han notificado trastornos hemorrágicos en el neonato, provocados por los medicamentos antiepilépticos. Como medida preventiva debe administrarse vitamina K1 en las últimas semanas del embarazo, y al neonato.

Lactancia

Se desconoce si el acetato de eslicarbazepina / metabolitos se excreta en la leche materna. Los estudios en animales han mostrado excreción de eslicarbazepina en la leche materna. Como no puede excluirse un riesgo para el lactante, debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Fertilidad

No hay datos sobre efectos de acetato de eslicarbazepina en la fertilidad humana. Los estudios en animales han demostrado una alteración de la fertilidad después del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Exalief sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña a moderada. Algunos pacientes pueden experimentar mareo, somnolencia o trastornos visuales, particularmente al inicio del tratamiento. Por lo tanto, se debe advertir a los pacientes que las capacidades físicas y/o mentales necesarias para utilizar máquinas o conducir podrían verse deterioradas, y que no se les aconseja hacerlo hasta que no se acada para llevar a cabo estas actividades no está afectada.

Reacciones adversas:

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos (tratamiento como terapia adyuvante y monoterapia), fueron tratados con acetato de eslicarbazepina 2.434 pacientes con crisis de inicio parcial (1.983 pacientes adultos y 451 pacientes pediátricos) y el 51% de los pacientes experimentaron reacciones adversas.

Las reacciones adversas fueron por lo general de intensidad leve a moderada, y se produjeron predominantemente durante las primeras semanas del tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Los riesgos que se han identificado para Exalief son principalmente reacciones adversas de clase, dosis dependiente. Las reacciones adversas más comunes, notificadas en los ensayos clínicos en terapia adyuvante controlados con placebo en pacientes epilépticos adultos y en ensayos clínicos controlados con comparador activo en monoterapia, comparando acetato de eslicarbazepina con carbamazepina de liberación controlada, fueron mareo, somnolencia, cefalea y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron notificadas por <3% de los pacientes dentro de cualquier grupo de tratamiento.

En la experiencia poscomercialización con el tratamiento de Exalief se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (SCARS), incluyendo Síndrome de Stevens Johnson (SJS)/ necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas al acetato de eslicarbazepina obtenidas de los ensayos clínicos y de la vigilancia poscomercialización se presentan a continuación.

Para las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente clasificación: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas asociadas al tratamiento con Exalief en los ensayos clínicos y la vigilancia poscomercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Anemia	Trombocitopenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad	
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiponatremia, disminución del apetito	Desequilibrio electrolítico, deshidratación, hipocloremia	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH) con signos y síntomas de letargo, náuseas, mareos, disminución de la osmolalidad sérica (sangre), vómitos, dolor de cabeza, estado de confusión u otros signos y síntomas neurológicos
Trastornos psiquiátricos		Insomnio	Trastornos psicóticos, apatía, depresión, nerviosismo, agitación, irritabilidad, trastorno de hiperactividad / déficit de atención, estado confusional, cambios de estado de ánimo, llanto, retraso psicomotor, ansiedad	

Trastornos del sistema nervioso	Mareo, somnolencia	Cefalea, alteración de la atención, temblores, ataxia, trastornos del equilibrio	Coordinación anormal, deterioro de la memoria, amnesia, hipersomnía, sedación, afasia, disestesia, distonía, letargia, parosmia, síndrome cerebeloso, convulsión, neuropatía periférica, nistagmo, trastornos del habla, disartria, sensación de ardor, parestesia, migraña	
Trastornos oculares		Diplopia, visión borrosa	Deficiencia visual, oscilopsia, trastorno del movimiento binocular, hiperemia ocular	
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo	Hipoacusia, acúfenos	

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos cardíacos			Palpitaciones, bradicardia	
Trastornos vasculares			Hipertensión (incluyendo crisis hipertensivas), hipotensión, hipotensión ortostática, rubor, enfriamiento periférico	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Epistaxis, dolor torácico	
Trastornos gastrointestinales		Náuseas, vómitos, diarrea	Estreñimiento, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, boca seca, molestias abdominales, distensión abdominal, gingivitis, melena, dolor en los dientes	Pancreatitis

Trastornos hepatobiliares			Trastornos hepáticos	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea	Alopecia, piel seca, hiperhidrosis, eritema, dermatopatía, prurito, dermatitis alérgica	Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), angioedema, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Mialgia, trastorno del metabolismo óseo, debilidad muscular, dolor en extremidades	
Trastornos renales y urinarios			Infección de las vías urinarias	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, alteración de la marcha, astenia	Malestar, escalofríos, edema periférico	

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Exploraciones complementarias		Aumento de peso	Presión arterial disminuida, peso disminuido, presión arterial aumentada, niveles de sodio disminuido en sangre, niveles de cloruro disminuidos en sangre, osteocalcina aumentada, hematocrito disminuido, niveles de hemoglobina disminuida, niveles de enzimas hepáticas elevadas	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			Toxicidad medicamentosa, caída, quemadura térmica	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos oculares y del sistema nervioso

En los pacientes tratados en forma concomitante con carbamazepina y acetato de eslicarbazepina en estudios controlados con placebo observaron las siguientes reacciones adversas: diplopía (11,4% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,4% de sujetos sin carbamazepina concomitante), coordinación anormal (6,7% de sujetos con carbamazepina concomitante, 2,7% de sujetos sin carbamazepina concomitante) y mareos (30,0% de sujetos con carbamazepina concomitante, 11,5% de sujetos sin carbamazepina concomitante).

Intervalo PR

El uso del acetato de eslicarbazepina se asocia con un aumento en el intervalo PR. Pueden producirse reacciones adversas relacionadas con la prolongación del intervalo PR (por ejemplo, bloqueo AV, síncope, bradicardia).

Reacciones adversas de clase

No se presentaron reacciones adversas raras, como depresión de la médula ósea, reacciones anafilácticas, lupus eritematoso sistémico ni arritmias cardíacas graves durante los estudios controlados con placebo del programa para epilepsia con acetato de eslicarbazepina. No obstante, sí se han notificado con oxcarbazepina. Por lo tanto, no puede excluirse su ocurrencia tras el tratamiento con acetato de eslicarbazepina.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ha habido notificaciones sobre disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas en pacientes en terapia prolongada con medicamentos antiepilépticos relacionados estructuralmente como carbamazepina y oxcarbazepina. No se ha identificado el mecanismo por el que el metabolismo óseo está afectado.

Población pediátrica

En estudios controlados con placebo realizados en pacientes con edades comprendidas entre 2 y 18 años con convulsiones de inicio parcial (238 pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y 189 con placebo), el 35,7% de los pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina y el 19% de los pacientes tratados con placebo experimentaron reacciones adversas. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado con acetato de eslicarbazepina fueron diplopia (5,0%), somnolencia (8,0%) y vómitos (4,6%).

El perfil de reacciones adversas del acetato de eslicarbazepina es generalmente similar en todos los grupos de edad. En el grupo de edad de 6 a 11 años, las reacciones adversas más frecuentes observadas en más de dos pacientes tratados con acetato de eslicarbazepina fueron diplopía (9,5%), somnolencia (7,4%), mareo (6,3%), convulsión (6,3%) y náuseas (3,2%); en el grupo de edad de 12 a 18 años fueron somnolencia (7,4%), vómitos (4,2%), diplopía (3,2%) y fatiga (3,2%). No se ha establecido todavía la seguridad de Exalief en niños de 6 años o menores.

El perfil de seguridad de acetato de eslicarbazepina fue generalmente similar entre los pacientes adultos y pediátricos, a excepción de la agitación (frecuente 1,3%) y dolor abdominal (frecuente 2,1%), que fueron más frecuentes en niños que en adultos. Mareo; somnolencia; vértigo; astenia; trastorno de la marcha; temblor; ataxia; alteración del equilibrio; visión borrosa, diarrea; erupción cutánea e hiponatremia fueron menos frecuentes en los niños que en los adultos. La dermatitis alérgica (poco frecuente, 0,8%) sólo se notificó en la población pediátrica.

Los datos de seguridad a largo plazo en la población pediátrica obtenidos de las extensiones en abierto del estudio fase III fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del producto, sin ningún hallazgo de interés.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación de farmacovigilancia.

Sobredosis

Los síntomas observados tras una sobredosis de acetato de eslicarbazepina están asociados principalmente con síntomas del sistema nervioso central (p. ej. crisis de todos los tipos, estado epiléptico) y trastornos cardíacos (p.ej. arritmia cardíaca). No existe ningún antídoto específico conocido. Se deberá administrar el tratamiento sintomático y de apoyo que corresponda. En caso necesario, los metabolitos del acetato de eslicarbazepina pueden ser aclarados en forma efectiva mediante hemodiálisis.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones:

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El acetato de eslicarbazepina es ampliamente metabolizado a eslicarbazepina, que se elimina principalmente por glucuronidación. La eslicarbazepina in vitro es un inductor débil de CYP3A4 y UDP-glucuronil transferasas. La eslicarbazepina in vivo mostró un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente a través del metabolismo del CYP3A4 (ej. Simvastatina). Por tanto, puede ser necesario aumentar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente a través del CYP3A4 cuando éstos se utilicen de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

La eslicarbazepina in vivo puede tener un efecto inductor sobre el metabolismo de los medicamentos que se eliminan principalmente por conjugación a través de las UDP glucuronil transferasas. Al iniciar o interrumpir el tratamiento con Exalief, o al modificar la dosis, puede llevar de 2 a 3 semanas alcanzar el nuevo nivel de actividad enzimática. Este retraso debe tenerse en cuenta cuando se utilice Exalief justo antes o en combinación con otros medicamentos que requieren ajustes de la dosis al ser administrados en forma conjunta con Exalief. La eslicarbazepina tiene propiedades inhibitoras con respecto a la CYP2C19. Por lo tanto, pueden surgir interacciones al administrar conjuntamente dosis altas de acetato de eslicarbazepina con medicamentos que son metabolizados principalmente por la CYP2C19 (ej Fenitoína).

Interacciones con otros medicamentos antiepilépticos

Carbamazepina

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y de 400 mg de carbamazepina dos veces al día dio lugar a una disminución promedio del 32% en la exposición al metabolito activo eslicarbazepina, provocada muy probablemente por una inducción de la glucuronidación. No se observó ningún cambio en la exposición a la carbamazepina ni a su metabolito, el epóxido de carbamazepina. En función de la respuesta individual, puede ser necesario aumentar la dosis de acetato de eslicarbazepina si se utiliza de forma concomitante con carbamazepina. Los resultados de los estudios con pacientes mostraron que el tratamiento concomitante aumentó el riesgo de las siguientes reacciones adversas: diplopía, coordinación anormal y mareos. No puede excluirse el riesgo de aumento de otras reacciones adversas específicas provocadas por la administración conjunta de carbamazepina y acetato de eslicarbazepina.

Fenitoína

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y fenitoína dio lugar a una disminución promedio del 31-33% en la exposición al metabolito activo, eslicarbazepina, muy probablemente provocada por una inducción de la glucuronidación, y a un aumento promedio del 31-35% en la exposición a la fenitoína, muy probablemente provocado por una inhibición de la CYP2C19. En función

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

de la respuesta individual, es posible que deba aumentarse la dosis de acetato de eslicarbazepina y que deba disminuirse la dosis de fenitoína.

Lamotrigina

La glucuronidación es la principal vía metabólica tanto para la eslicarbazepina como la lamotrigina, y en consecuencia podría esperarse una interacción. Un estudio en sujetos sanos con 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, una vez al día, mostró una interacción farmacocinética promedio de carácter menor (la exposición de la lamotrigina disminuyó 15%) entre el acetato de eslicarbazepina y la lamotrigina, y en consecuencia no se requieren ajustes a la dosis. No obstante, debido a la variabilidad interindividual, el efecto puede ser clínicamente relevante en ciertos individuos.

Topiramato

En un estudio en sujetos sanos, la administración concomitante de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día y topiramato no mostró ningún cambio significativo en la exposición a la eslicarbazepina, pero si una disminución del 18% en la exposición al topiramato, muy probablemente provocada por una reducción en la biodisponibilidad del topiramato. No se requiere ajuste de la dosis.

Valproato y levetiracetam

Un análisis farmacocinético de la población en estudios de fase III con pacientes epilépticos adultos indicó que la administración concomitante de valproato o levetiracetam no afectó a la exposición a la eslicarbazepina, pero esto no ha sido verificado mediante estudios convencionales de interacción.

Oxcarbazepina

No se recomienda el uso concomitante de acetato de eslicarbazepina con oxcarbazepina, ya que puede provocar sobreexposición a los metabolitos activos.

Otros medicamentos

Anticonceptivos orales

La administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a mujeres que usaban un anticonceptivo oral combinado mostró una disminución promedio del 37% y 42% en la exposición sistémica al levonorgestrel y al etinilestradiol, respectivamente, provocada más probablemente por una inducción de la enzima CYP3A4. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deberán utilizar un método anticonceptivo adecuado durante el tratamiento con Exalief, y hasta el final del ciclo menstrual en curso tras la interrupción del tratamiento.

Simvastatina

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Un estudio en sujetos sanos demostró un descenso promedio del 50% en la exposición sistémica a la simvastatina cuando se administraba conjuntamente con 800 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día, provocado muy probablemente por una inducción del CYP3A4. Puede ser necesario aumentar la dosis de simvastatina cuando ésta se utilice de forma concomitante con acetato de eslicarbazepina.

Rosuvastatina

Hubo una reducción media del 36 - 39% en la exposición sistémica en voluntarios sanos cuando se coadministró con acetato de eslicarbazepina 1.200 mg una vez al día. El mecanismo de esta reducción es desconocido, pero podría ser debido a la interferencia en el transporte de la rosuvastatina aislada o en combinación con la inducción de su metabolismo. Dado que la relación entre la exposición y la actividad del fármaco no está clara, se recomienda la monitorización de la respuesta al tratamiento (p. ej. niveles de colesterol).

Warfarina

La administración conjunta de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día con Warfarina mostró una disminución pequeña (23%) pero estadísticamente significativa en la exposición a S-warfarina. No se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de R-warfarina, ni sobre la coagulación. No obstante, debido a la variabilidad interindividual en la interacción, deberá prestarse atención especial a la monitorización del INR durante las primeras semanas tras el inicio o la finalización del tratamiento warfarina y acetato de eslicarbazepina.

Digoxina

Un estudio en sujetos sanos no mostró que la administración de 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina tuviera efecto alguno sobre la farmacocinética de la digoxina, lo que sugiere que el acetato de eslicarbazepina no tiene ningún efecto sobre la P-glucoproteína transportadora.

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Basándose en la relación estructural del acetato de eslicarbazepina con los antidepresivos tricíclicos, teóricamente es posible una interacción entre el acetato de eslicarbazepina y los IMAO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Exalief se puede tomar en monoterapia o añadirse al tratamiento anticonvulsivo existente. La dosis inicial recomendada es de 400 mg una vez al día y se debe aumentar a 800 mg una vez al día después de una o dos semanas de tratamiento. En función de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a 1.200 mg una vez al día. Algunos pacientes en monoterapia se pueden beneficiar de una dosis de 1.600 mg una vez al día.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la dosis en la población de edad avanzada, siempre que la función renal no esté alterada. Debido a los datos limitados de la pauta de 1.600 mg en monoterapia en pacientes de edad avanzada, no se recomienda, esta dosis, para esta población.

Insuficiencia renal

El tratamiento con Exalief de pacientes, adultos o niños mayores de 6 años, con insuficiencia renal debe llevarse a cabo con precaución, y se debe ajustar la dosis según los valores de aclaramiento de creatinina (CLCR) de la siguiente manera:

- CLCR >60 ml/min: no se requiere ajuste de la dosis.
- CLCR 30-60 ml/min: dosis inicial de 200 mg (o 5 mg/Kg en niños mayores de 6 años) una vez al día o 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años) cada dos días durante dos semanas, seguida por una dosis diaria de 400 mg (o 10 mg/Kg en niños mayores de 6 años). No obstante, puede aumentarse la dosis en función de la respuesta individual.
- CLCR <30 ml/min: no se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia renal grave debido a la escasez de datos.

Insuficiencia hepática

No se requiere el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. No se ha evaluado la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina en pacientes con insuficiencia hepática grave; en consecuencia, no se recomienda el uso del medicamento en estos pacientes.

Población pediátrica

- **Niños mayores de 6 años de edad**

La dosis inicial recomendada es 10 mg/Kg/día, una vez al día. La dosis se debe aumentar en 10 mg/Kg/día, a intervalos de una o dos semanas, hasta 30 mg/Kg/día, de acuerdo a la respuesta individual. La dosis máxima es 1.200 mg una vez al día.

- **Niños con un peso corporal de ≥ 60 kg**

Los niños con un peso corporal de 60 kg o más deben recibir la misma dosis que los adultos.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia del acetato de eslicarbazepina en niños de 6 años o menos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 19.9.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACEUTICA	CONCENTRACIÓN
N03AF04	ESLICARBAZEPINA	COMPRIMIDO	800 mg

La Sala le recuerda al interesado que el producto de la referencia no es apropiado para pacientes pediátricos, por lo que se le recomienda cursar trámites de registro para todas sus concentraciones y formas farmacéuticas (comprimidos x 200 mg, 400 mg, 600 mg y suspensión oral 50 mg/mL).

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado 20221085295.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 22,0 del producto EXALIEF se considera que:

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

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

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1 Medicamentos de Síntesis

3.4.1.1 CRISTALTEARS® PLUS

Expediente : 20135524
Radicado : 20221057547
Fecha : 08/04/2022
Interesado : MEGALABS COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada mL contiene: Glicerina 9,0 mg, carboximetilcelulosa sódica 5,0 mg

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución oftálmica.

Indicaciones (Del Registro):

Alivio temporal de la sensación de ardor, irritación e incomodidad debidas a la resequedad de los ojos de cualquier causa incluyendo por exposición al viento o al sol. También se puede usar como protección contra una irritación posterior.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto 4182601846 646 C.V. 3 – 5. Versión No. 7 allegado mediante radicado 20221057547

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20221057547 solicita la aprobación de: Modificación de indicaciones, Modificación de grupo etario, Inserto Versión EU SmPC_10Mar23_22May2023_v1, allegado mediante radicado 20231344037, Inserto papa prescriptor o Usuario 4182601846 646 C.V. 3 – 5. Versión No.7 para actualización.

La Sala encuentra que no hay modificaciones de fondo en la indicación, por consiguiente, recomienda que su texto se unifique de la siguiente manera: “Alivio de los síntomas de Ojo Seco”. El presente concepto aplica para los productos con principio activo: Glicerina, carboximetilcelulosa sódica; solución oftálmica.

3.4.1.2 GAVISCON® DOBLE ACCION TABLETAS

Expediente : 20138655
Radicado : 20221091821
Fecha : 20/05/2022
Interesado : RB (HEALTH) COLOMBIA S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene Alginato de Sodio 250 mg; Carbonato de Calcio 187,5 mg; Bicarbonato de sodio 106,5 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones (Del Registro):

Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, dolor epigástrico o retroesternal siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico. Acidez gástrica durante el embarazo.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Modificación de indicaciones

CONCEPTO: Revisada la información allegada en el Radicado 20221091821 referente al producto Gaviscon® doble acción tabletas, en tabletas que contienen Alginato de Sodio 250 mg; Carbonato de Calcio 187,5 mg; Bicarbonato de sodio 106,5 mg, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita modificación de la indicación a *“Tratamiento coadyuvante del reflujo gastroesofágico, hiperacidez gástrica, flatulencia, indigestión, dolor epigástrico o retroesternal, siempre y cuando la causa subyacente sea el reflujo gastroesofágico, acidez gástrica durante el embarazo”*.

La Sala considera que la información presentada no sustenta la inclusión de los síntomas descritos en la indicación solicitada, puesto que ellos hacen parte de la presentación clínica del reflujo gastroesofágico.

Por lo anterior, la Sala recomienda no aprobar la solicitud de cambio de indicación, y debe quedar así: *“Tratamiento coadyuvante de los síntomas del reflujo gastroesofágico”*. Este concepto aplica para todos los productos con principios activos: Alginato de Sodio + Carbonato de Calcio + Bicarbonato de sodio.

3.4.1.3 KISQALI® 200mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20115059
Radicado : 20221088335 / 20231165930
Fecha : 23/06/2023
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Succinato de Ribociclib equivalente a Ribociclib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas, CDKI), está indicado para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) como:

Terapia endocrina inicial:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con Letrozol o Fulvestrant

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- En mujeres pre o peri menopáusicas en combinación con un inhibidor de aromatasa

En mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).

Terapia endocrina después de progresión a hormonoterapia:

- En mujeres postmenopáusicas en combinación con Fulvestrant

Los inhibidores de cinasas dependientes de ciclinas CDKI a la fecha no han demostrado incremento en la sobrevida global ni diferencias en los resultados de la calidad de vida frente al tratamiento estándar.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004263 emitido mediante Acta No.14 de 2022 numeral 3.4.1.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de obtención de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231165930 se solicita evaluación de la respuesta al Auto No. 2023004263 emitido mediante Acta No.14 de 2022 numeral 3.4.1.4 SEMNNIMB para ribociclib tabletas recubiertas de 200 mg (Kisqali®) el interesado modificación de indicaciones, dosificación y grupo etario; modificación de reacciones adversas, precauciones y advertencias. inserto e IPP versión npi ref. 2021-psb/glc-1 257-s del 10 de enero de 2022 allegado mediante radicado 20221088335.

La Sala solicitó al interesado:

“Allegar información clínica adicional en el grupo de hombres, por cuanto, el tamaño de este subgrupo fue muy reducido en el estudio COMPLEMENT-1, lo que limita el análisis beneficio-riesgo.

Justificar la asociación con fulvestrant, en pacientes varones con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), dado que en el estudio COMPLEMENT-1 se utilizó ribociclib asociado con letrozol.

Presentar PSUR/PBRER actualizado con información discriminada en el subgrupo de hombres”.

El interesado responde que “la posibilidad de estudios clínicos prospectivos es muy limitada teniendo en cuenta la rareza de la presentación del cáncer de mama en hombres (menos de 1% de todos los carcinomas diagnosticados a nivel mundial cada año)”.

También explica que con base en los resultados de eficacia en la totalidad de la población del estudio C-1, incluyendo resultados clínicamente significativos en hombres en tasa de respuesta global objetiva y tasa de beneficio clínico, y apoyado aún más por los resultados positivos consistentes observados en los tres grandes estudios clínicos pivotaes en pacientes mujeres con cáncer de mama avanzado.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Teniendo en cuenta que el cáncer de mama es, en principio, la misma enfermedad en pacientes masculinos que en mujeres, los resultados de eficacia en pacientes hombres en el estudio COMPLEEMENT-1 están respaldados por los resultados de sobrevida libre de progresión y sobrevida global de los tres grandes estudios pivotaes controlados aleatorizados (A2301, E2301 y F2301) con ribociclib en pacientes mujeres con cáncer de mama avanzado.

Para el segundo punto el interesado dice que propone ampliar a hombres la indicación de ribociclib en combinación con fulvestrant partiendo de la base que el tratamiento para el cáncer de mama metastásico se basa en el mismo principio que en las mujeres, apoyándose principalmente en la extrapolación de datos de los ensayos clínicos de pacientes femeninas debido a la rareza de la enfermedad en los hombres y a la limitación de evidencia disponible de estudios clínicos prospectivos en el tratamiento del cáncer de mama en hombres (Yalaza et al 2016).

Esto está aún más justificado por las guías de práctica clínica de la Red Nacional Integral de Cáncer de Estados Unidos que establecen que “el manejo del cáncer de mama avanzado en los hombres es similar al de las mujeres. Los datos disponibles sugieren que el fulvestrant como agente único tiene una eficacia similar en hombres que en mujeres. Los datos del mundo real disponibles sugieren perfiles comparables de eficacia y seguridad y es razonable recomendar estos agentes a los hombres con base a la extrapolación de datos de estudios compuestos principalmente por mujeres participantes con cáncer de mama avanzado”.

El interesado trae dos PSUR que no muestran alertas importantes en la población objetivo de estudio en esta solicitud.

Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud, quedando la indicación así:

Ribociclib (un inhibidor de cinasas dependientes de ciclinas 4/6, CDK α), está indicado para el tratamiento de mujeres pre, peri o post menopaúsicas y varones con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) en combinación con:

- ***Inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina.***
- ***Fulvestrant, como tratamiento inicial de base endocrina o luego de presentar progresión de la enfermedad después de terapia endocrina.***
- ***En varones y en mujeres pre o perimenopáusicas, la hormonoterapia debe combinarse con un agonista de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH, por sus siglas en inglés).***

3.4.2 Medicamentos Biológicos

3.4.2.1 KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 100 mg/vial

Expediente : 20058197
Radicado : 20221061592

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 13/04/2022
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones (Del Registro):

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

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

- Modificación de indicaciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221061592 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo Trastuzumab Emtansina en Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, vial por 100 mg (Kadcyla®) en la nueva indicación “en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual, en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2”.

Como soporte presenta estudios preclínicos ya evaluados en la aprobación inicial para otra indicación. Como soporte clínico principal presenta el estudio NCT01772472 (Katherine, BO27938, A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Tumor Present Pathologically in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy) estudio de fase III que incluyó 1.486 mujeres con cáncer de mama temprano HER2+ a quienes se les detectara un tumor invasivo residual en la mama o en ganglios linfáticos axilares en el momento de la cirugía, después de haber recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab, las cuales fueron asignadas aleatoriamente para recibir 1) trastuzumab: 6 mg/kg i.v. c/3 semanas durante 14 ciclos (con dosis de carga de 8 mg/kg cuando hubieran transcurrido más de 6 semanas desde la última dosis de trastuzumab) o 2) trastuzumab emtansine (T-DM1): 3,6 mg/kg i.v. c/3 semanas durante 14 ciclos.

No hubo diferencias notorias en las características basales entre los dos grupos de tratamiento. El análisis con fecha de corte 25 de julio de 2018 (mediana de seguimiento de aproximadamente 41 meses en ambos grupos) cruzó el límite de finalización previsto y se considera el análisis final para la variable principal sobrevida libre de cáncer invasivo

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

(SSCI), se presentó enfermedad invasiva en 91/743 pacientes del grupo T-DM1 (12.2%) y 165/743 del grupo trastuzumab (22.2%). Las proporciones estimadas de pacientes que estarían libres de enfermedad invasiva a los tres años fueron 88,3% en el grupo T-DM1 y 77% en el grupo trastuzumab. La SSCI fue significativamente mayor en el grupo T-DM1 (HR=0,5, IC 95% 0.39-0.64; $p<0.001$). Para el análisis de sobrevida global se encontró que 5.7% de quienes recibieron T-DM1 (42/743) habían fallecido vs 7.5% entre las que recibieron trastuzumab (56/743); HR 0.7 (IC 95% 0,47-1,05).

Los dos grupos de tratamiento presentaron cambios similares en los puntajes QLQ-C30 y QLQ-BR23 con los que se evaluó la calidad de vida; con algunas diferencias en las puntuaciones que sugieren mayor deterioro en el grupo que recibió trastuzumab emtansina en algunas funciones en ciclos 5 y 11; sin embargo, a los 6 y 12 meses de seguimiento, los cambios medios fueron menores que los umbrales de deterioro clínicamente significativo en función cognitiva, disnea y constipación y fueron similares entre los dos grupos de tratamiento.

Los eventos adversos de cualquier grado fueron más frecuentes en el grupo T-DM1 que en el grupo trastuzumab, las mayores diferencias fueron en fatiga, náuseas, sequedad en la boca, cefalea, neuropatía periférica sensitiva, aumento de la AST, disminución del recuento de plaquetas, aumento de la ALT y epistaxis. La mayoría de los eventos adversos fueron grado 1 o 2. Los eventos adversos grado ≥ 3 . Fueron más frecuentes en el grupo T-DM1 (25.7% versus 15.4%). Eventos que motivaron la suspensión del tratamiento fueron 18% en el grupo T-DM1 versus 2.1% en las que recibieron trastuzumab. Hubo un caso de hemorragia intracraneana en el grupo T-DM1, considerada por el investigador como relacionada con el fármaco. En cuanto a los eventos adversos de interés especial se encontró que la mayoría de los eventos adversos de hepatotoxicidad fueron grado 1 o 2 y consistieron en aumento de transaminasas y bilirrubina. La hepatotoxicidad grado 3 o 4 fue baja en ambos grupos y la mayoría de eventos fueron controlables y reversibles. Las hemorragias fueron más frecuentes en el grupo T-DM1 que en el grupo trastuzumab, la gran mayoría de los eventos hemorrágicos fueron grado 1 o 2 y la diferencia en la incidencia se debió a epistaxis de bajo grado. La tasa global de eventos cardiacos fue menor en el grupo T-DM1 en comparación con el grupo trastuzumab (2,6% versus 3,8%). La toxicidad pulmonar, incluidos los eventos de neumonitis por radiación, fue más frecuentes en el grupo T-DM1 (2,8% versus 0,8%). La neuropatía periférica también fue más frecuente con T-DM1, aunque la mayoría de casos fueron grado 1 o 2, y no se presentaron eventos de un grado mayor a 3.

Presenta justificación sobre la correlación entre la variable subrogada elegida (SSCI) y la SG, en lo fundamental que la recurrencia está asociada con menor SG y que el impacto de la enfermedad recurrente sintomática es significativo en términos de morbilidad y costos, argumenta que existe necesidad de acortar los tiempos de evaluación necesarios para SG.

Presenta justificación para el no enmascaramiento, básicamente por los diferentes perfiles de seguridad que hacen fácilmente identificable el brazo de tratamiento y además se planificó ajuste de dosis de T-DM1 según toxicidad, pero no para trastuzumab. Argumenta que para este caso el ser un estudio abierto no afecta la medición de variable objetiva

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

como la SSCI, además las tasas de abandono fueron bajas y similares para ambos grupos, las diferencias más importantes fueron las desviaciones de las intervenciones planificadas 10.5% en el grupo que recibió T-DM1 versus 0.5% en el grupo trastuzumab.

Manifiesta que el HR de 0.50 para SSCI es de relevancia clínica según la escala de magnitud del beneficio ESMO, tanto en el escenario potencialmente curativo con grado A, como en el escenario no curativo con un valor de 5.

Como información complementaria presenta datos del estudio NCT01196052 (TDM4874g, BO22857, A Multicenter, Multinational Phase II Study to Assess the Clinical Safety and Feasibility of Trastuzumab Emtansine Sequentially With Anthracycline-based Chemotherapy, as Adjuvant or Neoadjuvant Therapy for Patients With Early Stage HER2-positive Breast Cancer) de fase 2, de un solo grupo y sin enmascaramiento, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y la factibilidad de la administración secuencial de T-DM1 tras quimioterapia con antraciclinas, como tratamiento adyuvante o neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2+. El estudio que incluyó 148 pacientes con cáncer de mama HER2+, quienes recibieron T-DM1 a dosis de 3,6 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta por 17 ciclos; en conjunto, el perfil de toxicidad observado para el trastuzumab emtansina fue coherente con el observado en el estudio fundamental BO27938.

Informa la aprobación de la indicación por otras agencias y la inclusión de esta opción terapéutica en guías de práctica clínica.

La Sala considera que la información allegada permite establecer un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de trastuzumab emtansina "...en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2", por tanto, recomienda aprobar la modificación de indicación solicitada, con la siguiente información así:

Indicación:

Trastuzumab Emtansina (Kadcyla®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio basado en taxano y terapia dirigida contra HER2.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado actualizar y ajustar la totalidad de la información farmacológica asociada a la nueva indicación en el inserto y la información para prescribir.

3.4.2.2 KADCYLA® POLVO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN 160 mg/vial

Expediente : 20064940
Radicado : 20221061597

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 13/04/2022
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Cada vial contiene 160 mg de Trastuzumab Emtansina

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones (Del Registro):

Cáncer de seno metastásico (MBC)-Kadcyla (Trastuzumab Emtansina/T-DM1), en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama her2-positivo metastásico o localmente avanzado, que hayan recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

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

- Modificación de indicaciones

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221061597 se solicita evaluación farmacológica para el principio activo Trastuzumab Emtansina en Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable, vial por 160 mg (Kadcyla®) en la nueva indicación “en monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual, en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2”.

Como soporte presenta estudios preclínicos ya evaluados en la aprobación inicial para otra indicación. Como soporte clínico principal presenta el estudio NCT01772472 (Katherine, BO27938, A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Trastuzumab Emtansine Versus Trastuzumab as Adjuvant Therapy for Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Tumor Present Pathologically in the Breast or Axillary Lymph Nodes Following Preoperative Therapy) estudio de fase III que incluyó 1.486 mujeres con cáncer de mama temprano HER2+ a quienes se les detectara un tumor invasivo residual en la mama o en ganglios linfáticos axilares en el momento de la cirugía, después de haber recibido tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab, las cuales fueron asignadas aleatoriamente para recibir 1) trastuzumab: 6 mg/kg i.v. c/3 semanas durante 14 ciclos (con dosis de carga de 8 mg/kg cuando hubieran transcurrido más de 6 semanas desde la última dosis de trastuzumab) o 2) trastuzumab emtansine (T-DM1): 3,6 mg/kg i.v. c/3 semanas durante 14 ciclos.

No hubo diferencias notorias en las características basales entre los dos grupos de tratamiento. El análisis con fecha de corte 25 de julio de 2018 (mediana de seguimiento de aproximadamente 41 meses en ambos grupos) cruzó el límite de finalización previsto y se

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

considera el análisis final para la variable principal sobrevida libre de cáncer invasivo (SSCI), se presentó enfermedad invasiva en 91/743 pacientes del grupo T-DM1 (12.2%) y 165/743 del grupo trastuzumab (22.2%). Las proporciones estimadas de pacientes que estarían libres de enfermedad invasiva a los tres años fueron 88,3% en el grupo T-DM1 y 77% en el grupo trastuzumab. La SSCI fue significativamente mayor en el grupo T-DM1 (HR=0,5, IC 95% 0.39-0.64; $p<0.001$). Para el análisis de sobrevida global se encontró que 5.7% de quienes recibieron T-DM1 (42/743) habían fallecido vs 7.5% entre las que recibieron trastuzumab (56/743); HR 0.7 (IC 95% 0,47-1,05).

Los dos grupos de tratamiento presentaron cambios similares en los puntajes QLQ-C30 y QLQ-BR23 con los que se evaluó la calidad de vida; con algunas diferencias en las puntuaciones que sugieren mayor deterioro en el grupo que recibió trastuzumab emtansina en algunas funciones en ciclos 5 y 11; sin embargo, a los 6 y 12 meses de seguimiento, los cambios medios fueron menores que los umbrales de deterioro clínicamente significativo en función cognitiva, disnea y constipación y fueron similares entre los dos grupos de tratamiento.

Los eventos adversos de cualquier grado fueron más frecuentes en el grupo T-DM1 que en el grupo trastuzumab, las mayores diferencias fueron en fatiga, náuseas, sequedad en la boca, cefalea, neuropatía periférica sensitiva, aumento de la AST, disminución del recuento de plaquetas, aumento de la ALT y epistaxis. La mayoría de los eventos adversos fueron grado 1 o 2. Los eventos adversos grado ≥ 3 . Fueron más frecuentes en el grupo T-DM1 (25.7% versus 15.4%). Eventos que motivaron la suspensión del tratamiento fueron 18% en el grupo T-DM1 versus 2.1% en las que recibieron trastuzumab. Hubo un caso de hemorragia intracraneana en el grupo T-DM1, considerada por el investigador como relacionada con el fármaco. En cuanto a los eventos adversos de interés especial se encontró que la mayoría de los eventos adversos de hepatotoxicidad fueron grado 1 o 2 y consistieron en aumento de transaminasas y bilirrubina. La hepatotoxicidad grado 3 o 4 fue baja en ambos grupos y la mayoría de eventos fueron controlables y reversibles. Las hemorragias fueron más frecuentes en el grupo T-DM1 que en el grupo trastuzumab, la gran mayoría de los eventos hemorrágicos fueron grado 1 o 2 y la diferencia en la incidencia se debió a epistaxis de bajo grado. La tasa global de eventos cardiacos fue menor en el grupo T-DM1 en comparación con el grupo trastuzumab (2,6% versus 3,8%). La toxicidad pulmonar, incluidos los eventos de neumonitis por radiación, fue más frecuentes en el grupo T-DM1 (2,8% versus 0,8%). La neuropatía periférica también fue más frecuente con T-DM1, aunque la mayoría de casos fueron grado 1 o 2, y no se presentaron eventos de un grado mayor a 3.

Presenta justificación sobre la correlación entre la variable subrogada elegida (SSCI) y la SG, en lo fundamental que la recurrencia está asociada con menor SG y que el impacto de la enfermedad recurrente sintomática es significativo en términos de morbilidad y costos, argumenta que existe necesidad de acortar los tiempos de evaluación necesarios para SG.

Presenta justificación para el no enmascaramiento, básicamente por los diferentes perfiles de seguridad que hacen fácilmente identificable el brazo de tratamiento y además se planificó ajuste de dosis de T-DM1 según toxicidad, pero no para trastuzumab. Argumenta

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que para este caso el ser un estudio abierto no afecta la medición de variable objetiva como la SSCI, además las tasas de abandono fueron bajas y similares para ambos grupos, las diferencias más importantes fueron las desviaciones de las intervenciones planificadas 10.5% en el grupo que recibió T-DM1 versus 0.5% en el grupo trastuzumab.

Manifiesta que el HR de 0.50 para SSCI es de relevancia clínica según la escala de magnitud del beneficio ESMO, tanto en el escenario potencialmente curativo con grado A, como en el escenario no curativo con un valor de 5.

Como información complementaria presenta datos del estudio NCT01196052 (TDM4874g, BO22857, A Multicenter, Multinational Phase II Study to Assess the Clinical Safety and Feasibility of Trastuzumab Emtansine Sequentially With Anthracycline-based Chemotherapy, as Adjuvant or Neoadjuvant Therapy for Patients With Early Stage HER2-positive Breast Cancer) de fase 2, de un solo grupo y sin enmascaramiento, cuyo objetivo fue evaluar la seguridad y la factibilidad de la administración secuencial de T-DM1 tras quimioterapia con antraciclinas, como tratamiento adyuvante o neoadyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2+. El estudio que incluyó 148 pacientes con cáncer de mama HER2+, quienes recibieron T-DM1 a dosis de 3,6 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas hasta por 17 ciclos; en conjunto, el perfil de toxicidad observado para el trastuzumab emtansina fue coherente con el observado en el estudio fundamental BO27938.

Informa la aprobación de la indicación por otras agencias y la inclusión de esta opción terapéutica en guías de práctica clínica.

La Sala considera que la información allegada permite establecer un balance beneficio-riesgo favorable para el uso de trastuzumab emtansina "...en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio con una terapia dirigida contra HER2", por tanto, recomienda aprobar la modificación de indicación solicitada, con la siguiente información así:

Indicación:

Trastuzumab emtansina (Kadcyla®) en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama incipiente HER2- positivo que presentan un tumor residual en la mama o en ganglios linfáticos, después del tratamiento sistémico preoperatorio basado en taxano y terapia dirigida contra HER2.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado actualizar y ajustar la totalidad de la información farmacológica asociada a la nueva indicación en el inserto y la información para prescribir.

3.4.2.3 MABTHERA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN 10 mg/mL

Expediente : 226777
Radicado : 20221055217

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Fecha : 06/04/2022
Interesado : Productos Roche S.A.

Composición: Contiene 10 mg de Rituximab por cada mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones (Del Registro):

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera I.V./S.C. está indicado para el tratamiento de: " pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia; " pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia; " pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción; " pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica:

MabThera I.V./ S.C., en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoide

MabThera I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que MabThera I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato,

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

MabThera/Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto versión CDS 34.0 Nov 2020 allegado mediante el radicado 20221055217
- IPP versión CDS 34.0 Nov 2020 allegado mediante el radicado 20221055217

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de moléculas nuevas, nuevas indicaciones y medicamentos biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221055217 el interesado solicita ampliación para incluir la indicación *“MabThera I.V. está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo.”*

Como respaldo de la ampliación de indicaciones se incluye datos de 2 estudio clínico:

Estudio NCT00784589 (Comparison of Treatment with Anti-CD20 Monoclonal Antibody Rituximab (Mabthera®) in Combination with Short-Term Systemic Corticosteroid Therapy Compared to Long-Term Systemic Corticosteroid Therapy in Patients with Pemphigus - ML22196) aleatorizado, controlado, multicéntrico, abierto, que proyectó 90 pacientes. Se logran 91 inscritos de 18 a 80 años (uno retiró el consentimiento antes de la aleatorización), 90 aleatorizados (46 en el brazo de rituximab + prednisona -RTX+PRED, 44 en el brazo de prednisona - PRED). La estratificación se realizó según la gravedad del pénfigo (moderado o grave). Dentro de cada estrato (moderado o grave), la aleatorización a cada brazo de tratamiento se realizó utilizando bloques permutados de tamaño 4.

Desenlace primario. 34 (89%) de los 38 pacientes asignados al grupo RTX+PRED presentaron remisión completa (RCoff) al mes 24, en comparación con 10 (28%) de los 36 pacientes asignados al grupo PRED (diferencia absoluta 61,7 puntos porcentuales, IC95% 44,1 - 79,3; $p < 0,0001$). El NNT fue 1,6 pacientes (IC95% 1,3 - 2,3).

Remisión completa al mes 24 en terapia mínima con PRED. La proporción de pacientes con remisión completa recibiendo terapia mínima con PRED (≤ 10 mg/día) por dos meses o más, fue 89,5% en el grupo RTX+ PRED y 33,3% en el grupo PRED ($p < 0,0001$).

Calidad de vida. El cambio medio (desviación estándar) en el puntaje Skindex, desde la línea de base al mes 3, fue -28,6 (24,5) en el grupo RTX+PRED y -28,3 (22,9) en el grupo PRED. Asimismo, el cambio medio desde la línea de base al mes 24 fue -40,5 (22,8) en el grupo RTX+PRED, y -37,5 (23,2) en el grupo PRED. Se obtuvieron resultados similares cuando los puntajes se analizaron mediante un modelo mixto de medidas repetidas: al mes 24, el cambio estimado desde la línea de base fue - 39,6 (4,4) en el grupo RTX+PRED y - 35,6 (5) en el grupo PRED.

Con respecto al puntaje DLQI, ambos grupos presentaron cambios clínicamente significativos (al menos 4 puntos) desde la línea de base al mes 3. El cambio medio (desviación estándar) fue -5,9 (5,9) grupo RTX+PRED, y -5,1 (8,2) en el grupo PRED. Al mes 24, el cambio desde la línea de base fue -7,9 (6) en el grupo RTX+PRED, y -7,4 (6,8) en el grupo PRE. Resultados similares se obtuvieron al analizar los puntajes DLQI por un

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

modelo mixto de medidas repetidas: al mes 24, el cambio medio estimado desde la línea de base (desviación estándar) fue -8,2 (1) en el grupo RTX+PRED, y -7,2 (1,2) en el grupo PRED.

Los resultados muestran que pacientes recién diagnosticados con PV de moderado a grave que no habían recibido tratamiento previo, de acuerdo con la evaluación del mes 24, rituximab en combinación con prednisona a corto plazo en dosis bajas logran un beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante, en comparación con el tratamiento a largo plazo con prednisona en dosis estándar, para lograr la remisión completa sin prednisona durante 2 meses o más. El beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante también se demostró en la población ITT (pacientes PV + PF). El régimen de tratamiento de rituximab + prednisona (dosis baja a corto plazo) en comparación con prednisona (dosis estándar a largo plazo) fue bien tolerado en pacientes con PV y en la población general (pacientes con PV + FP). No se identificaron nuevos problemas de seguridad y el perfil de seguridad de rituximab observado en el estudio fue consistente con el perfil de seguridad establecido para rituximab en otras indicaciones autoinmunes.

En el estudio NCT02383589 (PEMPHIX- A Randomized, Double-Blind, Double Dummy, Active Comparator, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rituximab Versus MMF in Patients with Pemphigus Vulgaris - [WA29330](#)) proyectado para 132, se inscribieron 135, de los cuales 124 pacientes ingresaron al período SFU y comprendieron los incluidos para el análisis por intención de tratar (ITT). De estos, 66 pacientes estaban en el grupo de rituximab y 58 estaban en el grupo de brazo micofenolato mofetilo ([MMF](#)).

En la semana 48 del período de seguimiento de seguridad (SFU), una mayor proporción de pacientes en el grupo de rituximab (79,6%) informaron que sus síntomas de PV "mejoraron mucho" en comparación con los pacientes en el brazo de MMF (55,2%). Igualmente, los médicos informaron que una mayor proporción de pacientes en el grupo de rituximab (86,0%) tuvo relevante mejoría en los síntomas de PV en comparación con el grupo de pacientes en el grupo de MMF (65,5%).

La Sala recomienda aprobar la modificación de indicaciones y posología con la siguiente información así:

Nuevas indicaciones:

Linfoma no hodgkiniano:

MabThera I.V./S.C. está indicado para el tratamiento de:

- pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia;
- pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción;

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfocítica crónica:

MabThera I.V./ S.C., en combinación con quimioterapia está indicado en el tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC) que no han recibido previamente tratamiento y LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Artritis reumatoide

MabThera I.V. en combinación con metotrexato está indicado en pacientes adultos para:

- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME), incluido el metotrexato, haya sido inadecuada;
- el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF).

Se ha demostrado que MabThera I.V. reduce la velocidad de progresión del daño articular determinada radiográficamente, mejora la función física e induce una respuesta clínica importante, cuando se administra con metotrexato,

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

MabThera/Rituximab está indicado en combinación con glucocorticoides para el tratamiento de los pacientes con vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) gravemente activa.

Pénfigo vulgar:

MabThera I.V. está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con pénfigo vulgar moderado a severo.

Posología

Pénfigo vulgar

Los pacientes tratados con MabThera deben recibir la Tarjeta de Información para Paciente con cada perfusión.

La dosis recomendada de MabThera para el tratamiento de pénfigo vulgar es de 1000 mg administrada en forma de perfusión IV seguida, dos semanas más tarde, de una segunda

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

perfusión intravenosa de 1000 mg en combinación con un ciclo gradual de glucocorticoides.

Terapia de mantenimiento

Se debe administrar en mantenimiento una perfusión de 500 mg IV en los meses 12 y 18 y después cada 6 meses si fuera necesario, basándose en la evaluación clínica.

Terapia de rescate

En el caso de una recaída durante el tratamiento con MabThera, el paciente puede recibir 1000 mg de MabThera IV. El médico debe considerar también reanudar o aumentar la dosis de glucocorticoides del paciente basándose en la evaluación clínica.

Debe transcurrir un periodo de 16 semanas entre las administraciones posteriores.

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

3.4.2.4 ERBITUX® 5 mg/mL

Expediente : 19953428
Radicado : 20211196568 / 20241051602
Fecha : 04/03/2024
Interesado : MERCK S.A.

Composición: Cada mL contiene 5 mg de Cetuximab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones (Del Registro):

Está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y con gen ras de tipo nativo.

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.
- Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.
- Erbitux® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.
- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada en combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023011690 emitido mediante Acta No.09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, con el fin de

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023011690 emitido mediante Acta No.09 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

En el auto en mención, la Sala recomendó mantener las indicaciones como actualmente están aprobadas en el registro sanitario, considerando que el mecanismo de acción propuesto para Cetuximab está relacionado con el marcador EGFR.

El interesado menciona que, en la práctica clínica, la prueba de EGFR ya no se utiliza de forma rutinaria como marcador predictivo para el tratamiento antiEGFR, el estudio de fase III TAILOR y los estudios de fase II APEC y CECOG/CORE 1.2.001, no han requerido la demostración de la expresión de EGFR en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) como criterio de inclusión y que las guías de práctica clínica europeas y estadounidenses recomiendan que el nivel de expresión de EGFR no se utilice para definir la elegibilidad de los pacientes con mCRC.

La Sala encuentra que la evidencia disponible, incluido el estudio TAILOR (NCT01228734) apunta en la dirección de que la expresión de EGFR no es un factor determinante en la eficacia de cetuximab en la indicación “... *para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS de tipo nativo...*”, y por consiguiente recomienda acoger la solicitud del interesado. Por lo anterior, la indicación del producto de la referencia queda así:

Indicaciones:

Cetuximab (Erbix®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico con gen RAS de tipo nativo:

- En combinación con quimioterapia basada en irinotecan o perfusión continua de 5-fluorouracilo/ácido folínico más oxaliplatino.
- Como agente único en pacientes que fracasaron con tratamientos basados en oxaliplatino e irinotecan y que no toleraban irinotecan.

Cetuximab (Erbix®) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello:

- En combinación con radioterapia para la enfermedad localmente avanzada.
- En combinación con quimioterapia basada en platino para la enfermedad recurrente y/o metastásica.

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

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 PRALUENT® 75 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20117604
Radicado : 20221081627 / 20231172987
Fecha : 30/06/2023
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 75 mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023003054 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información de los Radicados 20221081627 / 20231172987 referente al producto PRALUENT® 75 mg/mL solución inyectable, principio activo Alirocumab 75 mg/mL, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde auto del Acta No 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.14, en el que da respuesta satisfactoria al requerimiento, por lo que recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 75 mg de Alirocumab

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes.

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post- comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada: Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, as reacciones adversas más frecuentes (≥ 1 % de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad.

En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 1 Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad adVasculitis por hipersensibilidad	
Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico		Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Urticaria Eczema numular	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en la zona de inyección**			

*Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea y estornudos

** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor, sensibilidad

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3.8% alirocumab, 2.1% placebo).

Reacciones alérgicas generales:

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados

con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.

Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

No se observaron consecuencias adversas asociadas a niveles muy bajos de C-LDL en ensayos clínicos y observacionales con Praluent.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores (“MACE+”, es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los 3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de

los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91(IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti- medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Población pediátrica

La experiencia de Praluent en pacientes pediátricos se limita a 18 pacientes de 8 a 17 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- Sensación parecida a la gripe.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Angioedema

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos

Ya que el alirocumab es un producto biológico, no están previstos efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos.

En los estudios clínicos donde se administró alirocumab en combinación con atorvastatina o rosuvastatina, no se observaron cambios relevantes en las concentraciones de estatinas aun con la administración repetida, lo que indica que las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP3A4 y CYP2C9) y proteínas transportadoras, como la glicoproteína P (gp-P) y Polipeptido Transportador de Aniones Orgánicos (PTAO) no se afectaron por alirocumab.

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab

Las estatinas y otras terapias modificadoras de lípidos son conocidas por aumentar la producción de PCSK9, la proteína específica que inhibe el alirocumab. Debido a que un componente de la depuración de alirocumab es mediado por el objetivo terapéutico, una elevación del objetivo terapéutico podría llevar a la reducción de la exposición al alirocumab. Sin embargo, este efecto no afecta a la duración de la eficacia cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Dosis y administración

General

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg una vez cada 2 semanas (C/2Sem), o 300 mg una vez cada 4 semanas (un mes) administrada por vía subcutánea. Los pacientes que requieren una mayor reducción de LDL-C pueden comenzar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 u 8 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C. Si se necesita una reducción adicional de LDL-C en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis puede ajustarse a la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento según el programa inicial.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Los datos actualmente disponibles son insuficientes para establecer la seguridad y eficacia de praluent en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles en pacientes pediátricos menores de 8 años.

Ancianos

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Peso Corporal

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal.

Administración

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Praluent® se administra como una inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con un lapicero prellenado (LPL) de un solo uso o jeringa prellenada (JPL) de un solo uso.

Para administrar la dosis de 300 mg, administre una inyección de 300 mg o dos inyecciones de 150mg consecutivamente en dos sitios de inyección diferentes.

Se recomienda alternar el sitio de la inyección cada vez que aplique una inyección.

Praluent® no debe inyectarse en áreas de la piel donde haya enfermedad cutánea activa o lesiones tales como quemaduras por el sol, erupciones, inflamación o infecciones cutáneas.

No coadministrar Praluent® con otros medicamentos inyectables en el mismo sitio de la inyección.

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N10

Adicionalmente, recomienda aprobar inserto y la información para prescribir allegado mediante Radicado No. 20221081627.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6,0 del producto PRALUENT 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 PRALUENT®150 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20097020
Radicado : 20221086390 / 20231172999
Fecha : 30/06/2023
Interesado : Sanofi-Aventis de Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 150 mg de Alirocumab

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023002734 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información de los Radicados 20221086390 / 20231172999 referente al producto PRALUENT® 150 mg/mL solución inyectable, principio activo Alirocumab 150 mg/mL, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado responde auto del Acta No 14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, en el que da respuesta satisfactoria al requerimiento, por lo que recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 150 mg de Alirocumab

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Praluent® está indicado para:

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (como monoterapia o en combinación con otras

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Praluent® está indicado como terapia complementaria a la dieta en pacientes adultos con hipercolesterolemia familiar heterocigota, quienes se encuentran en tratamiento con las dosis máximas toleradas de estatinas (Como monoterapia o en combinación con otras terapias modificadoras de lípidos) y que no han alcanzado las metas de colesterol LDL, o son intolerantes a las estatinas o para quienes las estatinas están contraindicadas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alirocumab o a cualquiera de los excipientes.

Para contraindicaciones relacionadas con el uso concomitante de estatinas u otra terapia modificadora de lípidos (TML), consulte su respectiva información prescriptiva vigente.

Precauciones y advertencias:

Se han reportado reacciones alérgicas generales, incluyendo prurito, así como reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en estudios clínicos. Se ha reportado angioedema en el marco de post- comercialización. Si se presentan signos o síntomas de reacciones alérgicas serias, se debe discontinuar el tratamiento con Praluent® e iniciar el tratamiento sintomático apropiado.

Reacciones adversas:

La siguiente clasificación de frecuencia del CIOMS es utilizada: Muy frecuente $\geq 10\%$; Frecuente ≥ 1 y $< 10\%$; Poco Frecuente $\geq 0,1$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$; No conocida (la frecuencia no puede estimarse por los datos disponibles).

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición de 3340 pacientes (3451pacientes-año de exposición), la mayoría con riesgo cardiovascular alto o muy alto a alirocumab, tratados con alirocumab a una dosis de 75 y/o 150 mg, administrada por vía subcutánea una vez cada 2 semanas (C/2Sem), para una duración de tratamiento de hasta 18 meses (incluyendo 2408 pacientes expuestos alirocumab durante al menos 52 semanas y 639 pacientes expuestos al alirocumab durante al menos 76 semanas). Los datos de seguridad se basan en los resultados consolidados de nueve estudios controlados con placebo (cuatro estudios de fase 2 y cinco de fase 3, todos en pacientes en tratamiento de base con estatinas) y cinco estudios de fase 3 controlados con ezetimibe (tres estudios en pacientes en tratamiento de base con estatinas).

En diez ensayos controlados fase 3, que incluyeron pacientes con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, as reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$ de los pacientes tratados con Praluent®) fueron reacciones locales en el sitio de la inyección, signos y síntomas del tracto respiratorio superior y prurito.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a la discontinuación del tratamiento en pacientes tratados con Praluent® fueron reacciones locales en el sitio de la inyección.

El perfil de seguridad de Praluent® en el estudio ODYSSEY OUTCOMES (un estudio de desenlaces cardiovasculares a largo plazo) fue consistente con el perfil de seguridad general descrito en los ensayos controlados de fase 3. No se observó ninguna diferencia en el perfil de seguridad entre las dos dosis de Praluent® (75 mg C/2Sem y 150 mg C/2Sem) utilizadas en el programa de estudios fase 3.

En estudios controlados fase 3 en hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, 1158 pacientes (34,7%) tratados con Praluent® tenían ≥ 65 años de edad y 241 pacientes (7,2%) tratados con Praluent® tenían ≥ 75 años de edad.

En el estudio de desenlaces cardiovasculares, 2505 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 65 años de edad y 493 pacientes tratados con PRALUENT tenían ≥ 75 años de edad. No hubo diferencias significativas observadas en la seguridad y eficacia con el aumento de la edad.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La Tabla 1 lista las reacciones adversas reportadas en un análisis conjunto de los datos de los ensayos controlados de fase 3 agrupados y de los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES. Las frecuencias para todos los eventos se calcularon en función de su incidencia en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 3:

Tabla 1 Reacciones Adversas reportadas con Praluent® los datos agrupados de los estudios controlados fase 3 y el estudio ODYSSEY OUTCOMES

Clasificación por sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Muy raro
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad adVasculitis por hipersensibilidad	
Trastornos del sistema respiratorio, torácico y mediastínico		Signos y síntomas del tracto respiratorio superior*			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito		Urticaria Eczema numular	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en la zona de inyección**			

***Incluyendo dolor principalmente orofaríngeo, rinorrea y estornudos**

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

**** Incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor, sensibilidad**

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones locales en el sitio de la inyección:

Las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluyendo eritema/enrojecimiento, prurito, edema, dolor/sensibilidad, se reportaron en el 6,1% de los pacientes tratados con alirocumab vs. 4,1% en el grupo de control. La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección fueron transitorias y de intensidad leve. La tasa de discontinuación debido a las reacciones locales en el sitio de la inyección fue comparable entre los dos grupos (0,2% para alirocumab vs. 0,3% para el control). En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones en el sitio de inyección también ocurrieron con mayor frecuencia en pacientes tratados con alirocumab que en pacientes tratados con placebo (3,8% alirocumab, 2,1% placebo).

Reacciones alérgicas generales:

Las reacciones alérgicas generales se reportaron con más frecuencia en el grupo de alirocumab que en el grupo control, principalmente debido a una diferencia en la incidencia del prurito. Los casos observados de prurito fueron típicamente leves y transitorios. Además, se han reportado reacciones alérgicas raras y a veces serias, como hipersensibilidad, eczema numular, urticaria y vasculitis por hipersensibilidad en los estudios clínicos controlados. En el estudio de desenlaces cardiovasculares (ODYSSEY OUTCOMES), las reacciones alérgicas generales fueron similares en pacientes tratados con alirocumab y en pacientes tratados con placebo (7,9% alirocumab 7,8% placebo). No se observaron diferencias en la incidencia de prurito.

Estudio de dosificación cada 4 semanas

El perfil de seguridad en pacientes tratados con un régimen de dosificación de 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente) fue similar al perfil de seguridad descrito para el programa de estudios clínicos con un régimen de dosificación de cada 2 semanas, excepto por una tasa más alta de reacciones locales en el sitio de inyección. Se reportaron reacciones locales en el sitio de inyección con una frecuencia de 16,6% en el brazo en el grupo con dosificación de 300mg una vez cada 4 semanas y del 7,9% en el grupo placebo.

Los pacientes en el grupo de tratamiento con alirocumab 300 mg cada 4 semanas recibieron inyecciones alternadas de placebo para mantener el cegamiento con respecto a la frecuencia de inyección.

Excluyendo las reacciones en el sitio de inyección (RSI) que ocurrieron después de estas inyecciones de placebo, la frecuencia de RSI fue del 11,8%. La tasa de interrupción por

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones en el lugar de inyección fue del 0,7% en el tratamiento de 300 mg una vez cada 4 semanas en brazo y 0% en el grupo placebo.

Valores bajos de LDL-C

No se observaron consecuencias adversas asociadas a niveles muy bajos de C-LDL en ensayos clínicos y observacionales con Praluent.

Eventos cardiovasculares (CV)

En el análisis de los datos consolidados de estudios fase 3, los eventos CV emergentes del tratamiento confirmados por adjudicación, (muerte por cardiopatía coronaria (MCC), infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, angina inestable que necesitó hospitalización, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva y revascularización), se reportaron en 110 (3,5%) pacientes en el grupo de alirocumab y 53 (3,0%) pacientes en el grupo de control (placebo o control activo) con HR = 1,08 (IC 95%, 0,78 a 1,50). Los MACE [eventos adversos cardiovasculares mayores (“MACE+”, es decir: muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y angina inestable que necesita hospitalización)], confirmados mediante adjudicación, se reportaron en 52 de los 3182 pacientes (1,6 %) del grupo de alirocumab y en 33 de los 1792 pacientes (1,8 %) del grupo de control (placebo o control activo); HR=0,81 (IC 95 %: de 0,52 a 1,25).

En los análisis finales predefinidos del estudio LONG TERM, los acontecimientos CV aparecidos durante el tratamiento confirmados mediante adjudicación se produjeron en 72 de los 1550 pacientes (4,6 %) del grupo de alirocumab y en 40 de los 788 pacientes (5,1 %) del grupo de placebo; Los MACE+ confirmados por adjudicación se notificaron en 27 de los 1550 pacientes (el 1,7 %) del grupo de alirocumab y en 26 de los 788 pacientes el (3,3 %) del grupo de placebo. Los cocientes de riesgo se calcularon a posteriori; para todos los acontecimientos CV, HR=0,91(IC 95 %: de 0,62 a 1,34); para MACE+, HR=0,52 (IC 95 %: de 0,31 a 0,90).

Mortalidad por todas las causas

La mortalidad por todas las causas en los estudios de fase 3 fue de 0,6% (20 de 3182 pacientes) en el grupo de alirocumab y 0,9% (17 de 1792 pacientes) en el grupo de control. Las causas primarias de la muerte en la mayoría de estos pacientes fueron eventos CV.

Inmunogenicidad/Anticuerpos anti-medicamentos (ADA)

Al igual que todas las proteínas terapéuticas, Alirocumab tiene un potencial inmunogénico. En el estudio ODYSSEY OUTCOMES, se detectaron Anticuerpos Anti- medicamento (ADA) en un 5,5% de los pacientes tratados con alirocumab 75 mg y/o 150 mg cada 2 semanas (Q2W) después de iniciado el tratamiento en comparación con el 1,6% de los pacientes tratados con placebo, la mayoría de estas fueron respuestas transitorias. Se observaron

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

respuestas persistentes de ADA en el 0,7% de los pacientes tratados con alirocumab y en el 0,4% de los pacientes tratados con placebo. Se observaron respuestas de anticuerpos neutralizantes (NAb) en el 0,5% de los pacientes tratados con alirocumab y en <0,1% de los pacientes tratados con placebo.

Los títulos de anticuerpos antimedamentos, incluidos los de anticuerpos neutralizantes (NAb), fueron bajos y no parecieron tener un impacto clínicamente significativo en la eficacia o seguridad de alirocumab, excepto por haberse presentado una mayor tasa de reacciones en el sitio de inyección en pacientes con ADA emergentes durante el tratamiento en comparación con pacientes con títulos negativos de ADA (7.5% vs 3.6%). Se desconocen las consecuencias a largo plazo del tratamiento continuo con alirocumab en pacientes con títulos positivos de ADA.

En un grupo de diez estudios controlados con placebo y pacientes tratados con alirocumab 75 mg y / o 150 mg Q2W, así como en otro un estudio clínico de pacientes tratados con alirocumab 75 mg Q2W o 300 mg cada 4 semanas (incluido algunos pacientes con ajuste de la dosis a 150mg Q2W), la incidencia de detección de ADA y NAb fue similar a los resultados del estudio ODYSSEY OUTCOMES descrito anteriormente.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del ensayo, así como de otros factores. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluyendo manejo de muestras, programa de colección de muestras, medicaciones concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos AAD con la incidencia de ADA contra otros productos puede ser engañosa.

Población pediátrica

La experiencia de Praluent en pacientes pediátricos se limita a 18 pacientes de 8 a 17 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo). No se observaron nuevos hallazgos de seguridad en comparación con el perfil de seguridad conocido en adultos.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han notificado durante el uso posterior a la aprobación de Praluent®. Las reacciones adversas se derivan de reportes espontáneos y, por lo tanto, la frecuencia es "desconocida" (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración:

- Sensación parecida a la gripe.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Angioedema

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Interacciones:

Efectos de alirocumab sobre otros medicamentos

Ya que el alirocumab es un producto biológico, no están previstos efectos farmacocinéticos de alirocumab sobre otros medicamentos.

En los estudios clínicos donde se administró alirocumab en combinación con atorvastatina o rosuvastatina, no se observaron cambios relevantes en las concentraciones de estatinas aun con la administración repetida, lo que indica que las enzimas del citocromo P450 (principalmente CYP3A4 y CYP2C9) y proteínas transportadoras, como la glicoproteína P (gp-P) y Polipeptido Transportador de Aniones Orgánicos (PTAO) no se afectaron por alirocumab.

Efectos de otros medicamentos sobre el alirocumab

Las estatinas y otras terapias modificadoras de lípidos son conocidas por aumentar la producción de PCSK9, la proteína específica que inhibe el alirocumab. Debido a que un componente de la depuración de alirocumab es mediado por el objetivo terapéutico, una elevación del objetivo terapéutico podría llevar a la reducción de la exposición al alirocumab. Sin embargo, este efecto no afecta a la duración de la eficacia cuando alirocumab se administra cada dos semanas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Dosis y administración

General

La dosis recomendada de Praluent® es de 75 mg o 150 mg una vez cada 2 semanas (C/2Sem), o 300 mg una vez cada 4 semanas (un mes) administrada por vía subcutánea. Los pacientes que requieren una mayor reducción de LDL-C pueden comenzar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.

La selección de la dosis debe basarse en las características individuales de cada paciente y en la meta de la terapia. La dosis puede ajustarse según la respuesta al tratamiento. Se pueden analizar los niveles de lípidos después de 4 u 8 semanas de tratamiento, momento en el cual se logra generalmente la reducción máxima de LDL-C. Si se necesita una reducción adicional de LDL-C en pacientes tratados con 75 mg una vez cada 2 semanas o 300 mg una vez cada 4 semanas (mensualmente), la dosis puede ajustarse a la dosis máxima de 150 mg una vez cada 2 semanas.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Si no se administra alguna de las dosis, el paciente debe administrar la inyección lo antes posible y después de eso continuar el tratamiento según el programa inicial.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Los datos actualmente disponibles son insuficientes para establecer la seguridad y eficacia de praluent en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles en pacientes pediátricos menores de 8 años.

Ancianos

No se necesita ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia hepática

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No se necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No hay datos disponibles sobre pacientes con insuficiencia renal severa.

Peso Corporal

No se requiere ajustar la dosis de acuerdo al peso corporal.

Administración

Praluent® se administra como una inyección subcutánea en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo, con un lapicero prellenado (LPL) de un solo uso o jeringa prellenada (JPL) de un solo uso.

Para administrar la dosis de 300 mg, administre una inyección de 300 mg o dos inyecciones de 150mg consecutivamente en dos sitios de inyección diferentes.

Se recomienda alternar el sitio de la inyección cada vez que aplique una inyección.

Praluent® no debe inyectarse en áreas de la piel donde haya enfermedad cutánea activa o lesiones tales como quemaduras por el sol, erupciones, inflamación o infecciones cutáneas.

No coadministrar Praluent® con otros medicamentos inyectables en el mismo sitio de la inyección.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N10

Adicionalmente, recomienda aprobar inserto y la información para prescribir allegado mediante Radicado No. 20221086390.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6,0 del producto PRALUENT 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.

3.6.3 REMICADE®

Expediente : 19905280
Radicado : 20211163676 / 20231175323
Fecha : 5/07/2023
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.
Composición: Cada vial contiene 100 mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

REMICADE® pertenece a la clase DCARTs “Terapia Antirreumatica Controladora de la Enfermedad” y está indicado como medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis moderada a severa: Medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Enfermedad de Crohn

Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante.

REMICADE® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a la terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria;

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. REMICADE® ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerativa

REMICADE® está indicando en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

REMICADE® está indicando para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023004541 emitido mediante Acta No.20 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20211163676 / 20231175323 el interesado da respuesta al auto Acta No.20 de 2021 numeral 3.6.2 SEMNNIMB.

El interesado informa que se acogen a lo planteado por la Sala, incluyen información para prescribir e inserto actualizadas versión CCDS 21 de agosto de 2020 de acuerdo con los solicitado por el Instituto en este requerimiento, adicionalmente se propone alinear cada sección con la información para prescribir de agencias de referencia para asegurar que la información se encuentre completa, lo cual incluye la adición de las referencias cruzadas para las secciones relevantes de acuerdo con el formato de la información para prescribir actual.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 100 mg de Infliximab

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

REMICADE® pertenece a la clase DCARTs “Terapia Antirreumática Controladora de la Enfermedad” y está indicado como medicamento alternativo para el manejo de la artritis reumatoidea, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, psoriasis moderada a severa: Medicamento de segunda línea en pacientes con psoriasis moderada a severa.

Enfermedad de Crohn

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Control de los síntomas y signos de la enfermedad de Crohn de moderada a severa, en pacientes adultos que responden en forma inadecuada a los tratamientos convencionales y en la enfermedad de Crohn fistulizante.

REMICADE® está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa severa, en niños y adolescentes entre 6 y 17 años de edad, quienes no han respondido a la terapia convencional incluyendo un corticoide, un inmunomodulador y terapia nutricional primaria; quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones para tales terapias. REMICADE® ha sido estudiado solamente en combinación con terapia inmunosupresora convencional.

Colitis ulcerativa

REMICADE® está indicando en el tratamiento de la colitis ulcerativa activa, incluyendo la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, inducción y mantenimiento de la cicatrización de la mucosa y la reducción o retiro de los corticosteroides en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

REMICADE® está indicando para el tratamiento de colitis ulcerativa activa severa, en pacientes pediátricos entre 6 y 17 años de edad, quienes han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional incluyendo corticoides y 6-mercaptopurina o azatioprina, o quienes son intolerantes o tienen contraindicaciones médicas para tales terapias.

Contraindicaciones:

REMICADE® no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de las proteínas murinas u otro componente del producto.

REMICADE® está contraindicado en pacientes menores de 6 años de edad.

En pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clase III/IV según la clasificación NYHA), el tratamiento con REMICADE® a dosis de 10 mg/Kg se ha asociado con una incidencia incrementada de muerte y hospitalización debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (ver sección Reacciones adversas). Por lo tanto, REMICADE® a dosis > 5mg/kg está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa (ver sección Advertencias y Precauciones).

REMICADE® está contraindicado en pacientes con tuberculosis u otras infecciones graves como septicemia, abscesos e infecciones oportunistas.

Precauciones y advertencias:

Con la finalidad de mejorar la trazabilidad de medicamentos biológicos, REMICADE® y el número de lote del producto administrado deben ser claramente registrados (o indicados) en el archivo del paciente

Uso de especialista.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Existe una relación de riesgo entre el uso de estos medicamentos en psoriasis y el desarrollo de leucemia (mieloide aguda, linfocítica crónica y mieloide crónica).

Reacciones adversas:

En los estudios clínicos con REMICADE®, las reacciones adversas atribuidas al tratamiento fueron observadas aproximadamente en el 40% de los pacientes que recibieron placebo y en el 60% de los pacientes que recibieron infliximab.

Infecciones

Se han observado infecciones bacterianas (incluyendo sepsis y neumonía), infecciones micobacterianas [incluyendo tuberculosis (diseminada frecuentemente o extrapulmonar en la presentación clínica), infecciones micóticas invasivas, infecciones virales, y otras infecciones oportunistas en pacientes que recibieron REMICADE®. Algunas de esas infecciones han sido mortales.

REMICADE® no debe administrarse a pacientes con una infección activa clínicamente importante. Se debe tener precaución cuando se considera el uso de REMICADE® en pacientes con infección crónica o antecedente de infección recurrente. Se debe advertir a los pacientes evitar la exposición a factores de riesgo potencial de infección, según corresponda.

Tuberculosis

Previo al tratamiento con REMICADE®, los pacientes deben ser evaluados por los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con una persona con tuberculosis activa) y evaluados por infección por tuberculosis latente. La prueba de la tuberculina podría proporcionar resultados falsos negativos, especialmente en pacientes gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

El tratamiento de infección por tuberculosis latente se debe iniciar previo a la terapia con REMICADE®.

La terapia anti-tuberculosis se debe considerar previo al inicio de REMICADE® en pacientes con antecedente de tuberculosis latente o activa en quienes no se puede confirmar un adecuado curso del tratamiento.

La terapia anti-tuberculosis previo al inicio de REMICADE® también se debe considerar en pacientes que tiene factores de riesgo severos o altamente significativos de infección por tuberculosis y tienen resultados negativos para tuberculosis latente.

La decisión de iniciar la terapia anti-tuberculosis en estos pacientes solamente debe ser realizada después de la consulta con un médico con experiencia en el tratamiento de tuberculosis y teniendo en cuenta el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia anti-tuberculosis.

Han ocurrido casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con REMICADE® durante y después del tratamiento de la tuberculosis latente. Los pacientes que reciben

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

REMICADE® deben ser estrechamente monitoreados por los signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento, incluyendo a los pacientes que dieron resultado negativo para infección por tuberculosis latente.

Infecciones micóticas invasivas

Para pacientes que han vivido o viajado a regiones donde las infecciones micóticas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas, los beneficios y riesgos del tratamiento con **REMICADE®** deben ser cuidadosamente considerados antes de iniciar la terapia con **REMICADE®**.

En los pacientes tratados con **REMICADE®**, se debe sospechar infección invasiva micótica como aspergilosis, candidiasis, neumocistosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis si ellos desarrollan enfermedades sistémicas graves. Las infecciones micóticas invasivas se pueden presentar como enfermedad diseminada en lugar de localizada, y las pruebas de antígeno y anticuerpo pueden ser negativas en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar la terapia antimicótica empírica apropiada mientras se realiza el diagnóstico. La decisión de administrar la terapia empírica antimicótica debe realizarse, si es posible, en consulta con un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y se debe tener en cuenta el riesgo de la infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa (Clase III/IV de la clasificación NYHA), no se ha observado una incidencia incrementada de muerte y hospitalización debido al empeoramiento de la insuficiencia cardíaca con dosis de 5mg/kg (ver sección Reacciones adversas). Sin embargo, un efecto adverso con esta dosis o dosis menores, o en insuficiencia cardíaca leve (Clase I/II de la clasificación NYHA), en especial durante el tratamiento a largo plazo, no puede ser excluida. Por lo tanto, **REMICADE®** sólo debe utilizarse con extrema precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca y después de la consideración de otras opciones de tratamiento para sus condiciones indicadas; la dosis de **REMICADE®** no debe exceder 5mg/kg. Si se toma la decisión de administrar **REMICADE®** a los pacientes con insuficiencia cardíaca, los pacientes deben ser estrechamente monitoreados durante la terapia, y **REMICADE®** no debe ser continuado si aparecen nuevos síntomas o empeoran los síntomas de la insuficiencia cardíaca (ver sección Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Reacciones relacionadas con la infusión/Reacciones de hipersensibilidad

Para minimizar la incidencia de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones a la infusión y reacciones similares a la enfermedad del suero, **REMICADE®** se debe administrar como terapia de mantenimiento regular después del régimen de inducción en la semana 0, 2 y 6 (ver sección Posología y Administración).

REMICADE® se ha asociado con reacciones de hipersensibilidad que varían en su tiempo de inicio. Las reacciones de hipersensibilidad, las cuales incluyen urticaria, disnea y/o broncoespasmo, edema laríngeo, edema faríngeo e hipotensión han ocurrido durante o

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

dentro de las 2 horas de la infusión de REMICADE®. Sin embargo, en algunos casos se han observado reacciones similares a la enfermedad del suero en pacientes con enfermedad de Crohn de 1 a 14 días después de la terapia con REMICADE®. Los síntomas asociados con estas reacciones incluyen fiebre, erupción, dolor de cabeza, dolor de garganta, mialgias, poliartralgias, edema facial y en manos y/o disfagia. REMICADE® se debe discontinuar debido a las reacciones severas. Los medicamentos para el tratamiento de las reacciones de hipersensibilidad deben estar disponibles para el uso inmediato en caso de una reacción.

Los datos del estudio ATTRACT indican que el pre-tratamiento profiláctico (acetaminofén y/o antihistamínicos) de los pacientes por reacciones a la infusión reduce la ocurrencia de reacciones subsecuentes a la infusión. La velocidad de la infusión puede ser lenta con la finalidad de disminuir las reacciones a la infusión especialmente si las reacciones a la infusión han ocurrido previamente.

Reacciones a la infusión después de la re-administración de REMICADE®

En estudio clínico de psoriasis, la inducción de 3 dosis de REMICADE® después de un periodo sin tratamiento causó una mayor incidencia de reacciones graves a la infusión durante el régimen de re-inducción (ver sección Reacciones adversas) que las observadas en estudios de artritis reumatoidea, psoriasis y enfermedad de Crohn en los que un período sin tratamiento fue seguido por la terapia de mantenimiento regular sin re-inducción.

En el caso donde la terapia de mantenimiento con REMICADE® para psoriasis es interrumpida, REMICADE® se debe reiniciar como una dosis única seguida por la terapia de mantenimiento.

En general, el riesgo-beneficio de la re-administración de REMICADE® después de un periodo sin tratamiento, especialmente como régimen de re-inducción administrado en la semana 0, 2 y 6 debe ser cuidadosamente considerado.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con REMICADE® puede causar la formación de autoanticuerpos y el desarrollo de un síndrome similar al lupus. Si un paciente desarrolla síntomas que sugieren un síndrome similar al lupus después del tratamiento con REMICADE®, se debe discontinuar el tratamiento.

Eventos neurológicos

REMICADE® y otros agentes que inhiben el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α , por sus siglas en inglés) se han asociado con convulsiones y nuevas aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple y neuritis óptica y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo Síndrome de Guillan-Barre. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de REMICADE® en los pacientes con estos trastornos neurológicos y deben considerar la discontinuación de REMICADE® si estos trastornos se desarrollan.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eventos hepatobiliares

En la experiencia posterior a la comercialización con REMICADE® se han observado casos de ictericia y de hepatitis no infecciosa, algunos con características de hepatitis autoinmune. Han ocurrido casos aislados de insuficiencia hepática causando trasplante de hígado o muerte. La relación causal entre REMICADE® y estos eventos no se ha establecido. Los pacientes con signos o síntomas de disfunción hepática deben ser evaluados para evidenciar la lesión hepática. Si se desarrolla ictericia y/o elevaciones de la ALT ≥ 5 veces el límite superior normal, se debe discontinuar REMICADE® y se debe considerar una investigación exhaustiva de la anormalidad. Como también se observó con el uso de otros fármacos inmunosupresores, el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo REMICADE®, se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes que son portadores crónicos de este virus (es decir, antígeno de superficie positivo). En algunos casos, la reactivación del VHB que se produce junto con la terapia con bloqueadores de TNF ha sido fatal. La mayoría de estos informes se han producido en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos que suprimen el sistema inmunológico, lo que también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes deben ser evaluados por infección del virus de hepatitis B (VHB) antes de iniciar el tratamiento con inmunosupresores, incluyendo REMICADE®. Para pacientes con resultado positivo al antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de hepatitis B. No se dispone de datos adecuados sobre la seguridad o la eficacia del tratamiento de pacientes que son portadores de VHB con terapia antiviral junto con la terapia con bloqueadores del TNF para prevenir la reactivación del VHB. Los portadores crónicos de la hepatitis B deben ser evaluados y monitoreados apropiadamente antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y por varios meses después de la discontinuación de REMICADE®. En los pacientes que desarrollan reactivación del VHB, se deben suspender los bloqueadores del TNF y se debe iniciar la terapia antiviral con un tratamiento de apoyo adecuado. Se desconoce la seguridad de reanudar la terapia con bloqueadores de TNF después de controlar la reactivación del VHB. Por lo tanto, los prescriptores deben tener cuidado al considerar la reanudación de la terapia con bloqueadores de TNF en esta situación y monitorear a los pacientes de cerca.

Neoplasias

Linfomas

En las etapas controladas de los estudios clínicos con todos los agentes bloqueadores del TNF, se han observado más casos de linfomas en los pacientes que recibieron un bloqueador del TNF en comparación con los pacientes control. Durante los estudios clínicos con REMICADE® en pacientes con artritis Reumatoide, enfermedad de Crohn, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y colitis ulcerativa, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con REMICADE® fue mayor que la esperada en la población general, pero la ocurrencia de linfoma fue rara. Los pacientes con enfermedad de Crohn o artritis reumatoide, especialmente los pacientes con enfermedad altamente activa y/o exposición crónica a terapias inmunosupresoras, pueden tener un riesgo mayor (hasta varias veces)

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Neoplasias pediátricas

Posterior a la comercialización se han reportado casos de neoplasias, algunos mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) quienes recibieron agentes bloqueadores del TNF (inicio de la terapia $\leq$ 18 años), incluyendo REMICADE®, para tratar artritis idiopática juvenil (AIJ), enfermedad de Crohn y otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los reportes fueron linfomas. Los otros casos representaron una variedad de diferentes neoplasias e incluyeron neoplasias que no son observadas usualmente en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo inmunosupresores concomitantes, como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El rol de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias en niños y adolescentes permanecen incierto.

Linfoma hepatoesplénico de células T

Posterior a la comercialización se han reportado casos de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con bloqueadores del TNF incluyendo REMICADE®. Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y usualmente mortal. Casi todos los pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina de forma concomitante o inmediatamente antes de un bloqueador del TNF. La gran mayoría de los casos con REMICADE® han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa y la mayoría fueron reportados en adolescentes y varones adultos jóvenes. Casos de linfoma hepatoesplénico de células T también han ocurrido en pacientes con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa que recibieron azatioprina o 6-mercaptopurina y que no fueron tratados con REMICADE®. Antes de iniciar o continuar el tratamiento con REMICADE® en un paciente que recibe un inmunosupresor como azatioprina o 6-mercaptopurina, evaluar cuidadosamente la necesidad de continuar con la terapia inmunosupresora a la luz de los riesgos potenciales de la terapia concomitante. La relación causal del linfoma hepatoesplénico de células T y la terapia con REMICADE® permanece incierta.

Leucemia

Posterior a la comercialización se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Aún en ausencia de la terapia con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) que la población general para el desarrollo de leucemia.

Neoplasias no linfoma

En las etapas controladas de algunos estudios clínicos con agentes bloqueadores del TNF, se han observado más casos de neoplasias no linfoma en los pacientes que recibieron un bloqueadores del TNF en comparación con los pacientes control. La tasa de neoplasias no

linfoma en los pacientes tratados con REMICADE® fue similar a la esperada en la población general mientras que la tasa en los pacientes control fue más baja a lo esperada.

En un estudio clínico exploratorio que evaluó el uso de REMICADE® en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) moderada a severa, se reportaron más neoplasias en los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con los pacientes control. Todos los pacientes tenían antecedente de tabaquismo.

Cánceres de piel

Se han reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con terapia con bloqueadores del TNF, incluyendo REMICADE® (ver sección Reacciones Adversas). Se recomienda un examen cutáneo periódicamente en todos los pacientes, especialmente en aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Cáncer cervical

Un estudio de cohortes retrospectivo basado en la población utilizando datos de los registros de salud nacional suecos encontró un aumento en la incidencia de cáncer cervical en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con las pacientes sin tratamiento biológico previo o con la población general, incluyendo mujeres mayores de 60 años de edad. No se puede excluir una relación causal entre infliximab y el cáncer cervical. Se debe continuar con revisiones periódicas en las mujeres tratadas con REMICADE®, incluyendo aquellas mayores de 60 años de edad.

Se desconoce el rol potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedente de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollaron una neoplasia.

Administración concomitante de un inhibidor del TNF-alfa y anakinra

Se observaron infecciones graves y neutropenia en estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF-alfa, etanercept, sin beneficio clínico adicional en comparación etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia combinada de etanercept y anakinra, toxicidades similares pueden también resultar de la combinación de anakinra y otros agentes bloqueadores del TNF-alfa. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de REMICADE® y anakinra.

Administración concomitante de REMICADE® y abatecept

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatecept se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con los agentes bloqueadores del TNF solos, sin incremento del beneficio clínico. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la combinación de agentes bloqueadores del TNF y la terapia con abatecept, no se recomienda la combinación de REMICADE® y abatecept.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Administración concomitante con otras terapias biológicas

Existe insuficiente información sobre el uso concomitante de REMICADE® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas condiciones que REMICADE®. El uso concomitante de REMICADE® con estos biológicos no está recomendado debido a la posibilidad de un mayor riesgo de infección.

Cambio entre terapias biológicas

Cuando se cambia de un biológico a otro, los pacientes deben continuar siendo monitoreados, ya que la superposición de actividades biológicas puede aumentar aún más el riesgo de infección.

Reacciones hematológicas

Ha habido reportes de pancitopenia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia en pacientes que recibieron bloqueadores del TNF incluyendo REMICADE®. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con REMICADE® que tengan actualmente citopenias significativas o antecedente de citopenias significativas.

Vacunación

Se recomienda que todos los pacientes, de ser posible, se pongan al día con todas las vacunas de acuerdo con las guías de vacunación actuales antes de iniciar la terapia con REMICADE®.

Vacunas vivas / Agentes infecciosos terapéuticos

Están disponibles datos limitados, en los pacientes que reciben terapia con anti-TNF, sobre la respuesta a la vacunación con vacunas vivas o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas. El uso de vacunas vivas puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. No se recomienda la administración concomitante de vacunas vivas con REMICADE®.

Se ha reportado resultado mortal debido a la infección diseminada por *Bacillus Calmette Guerin* (BCG, por sus siglas en inglés) en un infante quien recibió la vacuna BCG después de la exposición in utero de infliximab. Se recomienda un periodo de espera de doce meses después del nacimiento antes de la administración de vacunas vivas a los infantes expuestos in utero a infliximab, a menos que los niveles séricos de infliximab en el infante sean indetectables o el beneficio de la vacuna supere claramente el riesgo teórico de la administración de vacunas vivas a los lactantes (ver sección Embarazo, Lactancia y Fertilidad).

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos como las bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, instilación de vejiga de BCG para el tratamiento de cáncer) podría causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administre los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con REMICADE®.

Vacunas no vivas

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un subgrupo de pacientes del estudio ASPIRE, una proporción similar de pacientes en cada grupo de tratamiento generó un aumento doble efectivo en títulos para una vacuna neumocócica polivalente, lo que indica que REMICADE® no interfirió con las respuestas inmunes humorales independientes de las células T.

Uso geriátrico

No se ha realizado estudios específicos de REMICADE® en pacientes ancianos. No se observaron diferencias relacionadas con la edad en la depuración o el volumen de distribución en estudios clínicos. La incidencia de infecciones graves en pacientes de 65 años y mayores tratados con REMICADE® fue mayor que los menores de 65 años de edad. Además, existe una mayor incidencia de infecciones en la población de ancianos en general, por lo tanto, se debe tener precaución para tratar a los ancianos.

Reacciones adversas:

En esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente estar asociados con el uso de infliximab basado en la evaluación completa de la información disponible del evento adverso. Una relación causal con infliximab no puede establecerse de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Están disponibles datos de seguridad de estudios clínicos de 5561 pacientes tratados con REMICADE®, incluyendo 1304 con artritis reumatoide, 117 con artritis reumatoide juvenil, 1566 con enfermedad de Crohn (1427 adultos y 139 niños), 347 con espondilitis anquilosante, 293 con artritis psoriásica, 1373 con psoriasis en placa, 544 con colitis ulcerativa (484 adultos y 60 niños) y 17 con otras condiciones. Las reacciones adversas en los estudios clínicos están resumidas en la Tabla 1. Las reacciones relacionadas con la infusión (por ejemplo, disnea, rubefacción, dolor de cabeza y erupción) fueron las causas más comunes de la discontinuación, excepto en colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn en pediátrica y artritis psoriásica.

Tabla 1. Resumen de las reacciones adversas en estudios clínicos

Piel y anexos	Erupción, prurito, urticaria, hiperhidrosis, piel seca, dermatitis fúngica/onicomicosis, eczema/seborrea, alopecia
Sistema nervioso central y periférico	Dolor de cabeza, vértigo/mareos
Sistema gastrointestinal	Náuseas, diarrea, dolor abdominal, dispepsia, estenosis intestinal, vómitos, estreñimiento
Sistema respiratorio	Infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías respiratorias inferiores (incluyendo neumonía), disnea, sinusitis, pleuresía, edema pulmonar
Generales	Fatiga, dolor en el pecho, edema, sofoco, dolor, escalofríos/rigidez
Mecanismo de resistencia	Infección viral, fiebre, absceso, celulitis, moniliasis, reacción similar al sarcoide
Sistema musculoesquelético	Mialgia, artralgia
Vascular (extracardiaco)	Rubefacción, tromboflebitis, equimosis/hematoma
Cardiovascular (general)	Hipertensión, hipotensión
Sangre	Anemia, leucopenia, linfadenopatía, neutropenia, trombocitopenia
Psiquiátrico	Insomnio, somnolencia
Sistema hepático y biliar	Transaminasas hepáticas incrementadas, función hepática anormal
Sistema urinario	Infección del tracto urinario
Ojo y visión	Conjuntivitis
Ritmo y frecuencia cardíaca	Palpitación, bradicardia
Administración/Lugar de aplicación	Reacciones en el lugar de la inyección
Colágeno	Autoanticuerpo
Neoplasias benignas y malignas	Linfoma

Reacciones relacionadas con la infusión

En estudios clínicos de fase 3, el 18% de los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con el 5% de los pacientes tratados con el placebo experimentaron una reacción relacionada con la infusión durante la infusión o dentro de 1 hora después de la infusión. De los pacientes tratados con infliximab que tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, el 27% experimentó una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento. De los pacientes que no tuvieron una reacción a la infusión durante el período de inducción, el 9% experimentó una reacción a la infusión durante el período de mantenimiento.

Aproximadamente el 3% de las infusiones de REMICADE® fueron acompañadas por síntomas no específicos como fiebre o escalofríos, el < 1% fueron acompañados por prurito o urticaria, el 1% fue acompañado por reacciones cardiopulmonares (principalmente dolor en el pecho, hipotensión, hipertensión o disnea), o por síntomas combinados de prurito/urticaria y reacciones cardiopulmonares. Las reacciones graves a la infusión ocurrieron en el <1% de los pacientes, e incluyeron anafilaxis, convulsiones, erupción eritematosa e hipotensión. Aproximadamente el 3% de los pacientes discontinuó el tratamiento debido a las reacciones a la infusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin terapia médica.

En un estudio clínico de pacientes con artritis reumatoide (ASPIRE), el sesenta y seis por ciento de los pacientes (686 de 1040) recibió al menos una infusión corta de 90 minutos o menos y el 44% de los pacientes (454 de 1.040) recibió al menos una infusión corta de 60 minutos o menos. De los pacientes tratados con REMICADE® que recibieron al menos una infusión corta, las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 15% (74/494) de los pacientes y las reacciones graves a la infusión ocurrieron en el 0.4% (2/494) de los

pacientes. No se han estudiado infusiones cortas con dosis > 6 mg/kg (ver sección Eficacia clínica - Artritis reumatoide).

En los estudios clínicos de fase 3, en pacientes que recibieron infliximab con o sin terapia concomitante con inmunomodulador, el 13%-19% de los pacientes que recibieron infliximab a una tasa de infusión baja (≤ 6 mg/kg/2h) experimentó una reacción relacionada con la infusión, en comparación con el 15% - 16 % de los pacientes que recibieron infliximab a una tasa de infusión alta (> 6 mg/kg/2 h o equivalente a > 3 mg/kg/1 h). De los pacientes que recibieron infliximab a una tasa de infusión baja, el 0.4%-0.7% experimentó una reacción grave relacionada con la infusión, en comparación con el 0.4%-0.5% de los pacientes que recibieron infliximab a una tasa de infusión alta.

En un estudio clínico de pacientes con enfermedad de Crohn (SONIC), las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 16.6% (27/163) de los pacientes que recibieron REMICADE® como monoterapia, en el 5.0% (9/179) de los pacientes que recibieron REMICADE® en combinación con azatioprina y en el 5.6% (9/161) de los pacientes que recibieron azatioprina como monoterapia. Un paciente experimentó una reacción grave a la infusión de REMICADE® como monoterapia.

En la vigilancia posterior a la comercialización, reportes de reacciones de tipo anafilácticas incluyendo edema laríngeo, edema faríngeo, broncoespasmo severo y convulsiones se han asociado con la administración de REMICADE®. Se han reportado casos de pérdida visual transitoria durante o dentro de las 2 horas de la infusión de REMICADE®. También se han reportado accidentes cerebrovasculares, isquemia/infarto de miocardio (algunos mortales) y arritmia que ocurrieron dentro de las 24 horas del inicio de la infusión.

Reacciones a la infusión después de la re-administración de REMICADE®

En los estudios clínicos de artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y psoriasis, la readministración de REMICADE® después de un periodo sin tratamiento causó una mayor incidencia de reacciones a la infusión en comparación con el tratamiento regular de mantenimiento.

En un estudio clínico de pacientes con psoriasis moderada a severa diseñado para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento a largo plazo frente al re-tratamiento con un ciclo de inducción de REMICADE®, el 4% (8/219) de los pacientes en el grupo de terapia intermitente experimentaron reacciones graves a la infusión frente al < 1% (1/222) en el grupo de terapia de mantenimiento. Los pacientes enrolados en este estudio no recibieron ninguna terapia inmunosupresora concomitante. La terapia intermitente en este estudio fue definida como la re-administración de un ciclo de inducción (máximo de cuatro infusiones en la semana 0, 2, 6 y 14 semanas) de REMICADE® tras el brote de la enfermedad después de un periodo sin tratamiento. En este estudio, la mayoría de las reacciones graves a la infusión ocurrieron durante la segunda infusión en la semana 2. Los síntomas incluyeron, pero no se limitaron a, disnea, urticaria, edema facial e hipotensión. En todos los casos, el tratamiento con REMICADE® fue discontinuado y/o se inició otro tratamiento con resolución completa de los signos y síntomas.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad retardada/Reacciones después de la re-administración

En un estudio donde 37 de 41 pacientes con enfermedad de Crohn fueron retratados con REMICADE® después de un periodo de 2 a 4 años sin tratamiento con REMICADE®, 10 pacientes experimentaron eventos adversos que se manifestaron a los 3 a 12 días posteriores a la infusión de los cuales 6 fueron considerados graves. Los signos y síntomas incluyeron mialgias y/o artralgias con fiebre y/o erupción, algunos pacientes también experimentaron prurito, edema facial, de manos o de labios, disfagia, urticaria, dolor de garganta y dolor de cabeza. Los pacientes que experimentaron estos eventos adversos no habían experimentado eventos adversos relacionados con la infusión asociados con su terapia inicial con REMICADE®. Estos eventos adversos ocurrieron en el 39% (9/23) de los pacientes que habían recibido formulación líquida la cual no está más en uso y en el 7% (1/14) de los pacientes que recibieron formulación liofilizada. Los datos clínicos no son adecuados para determinar si la ocurrencia de estas reacciones se debe a las diferencias en la formulación. Los signos y síntomas de los pacientes mejoraron sustancialmente o se resolvieron con el tratamiento en todos los casos. Existen datos insuficientes sobre la incidencia de estos eventos después de intervalos sin fármaco de 1 a 2 años. Estos eventos se han observado de manera con poca frecuencia solo en estudios clínicos y vigilancia posterior a la comercialización con intervalos de re-tratamiento hasta de un año. En los 3 estudio de psoriasis, el 1% (15/1373) de los pacientes experimentaron síntomas de artralgia, enfermedad del suero, mialgia, fiebre y urticaria. Cuando estos ocurrieron, a menudo fueron al inicio del curso del tratamiento después de las infusiones de REMICADE®. El tratamiento con REMICADE® fue discontinuado y/o se inició otro tratamiento en muchos de los casos con el mejoramiento o la resolución de los signos y síntomas.

Inmunogenicidad

Los pacientes que desarrollaron anticuerpos a REMICADE® fueron más susceptibles (aproximadamente 2 a 3 veces) a desarrollar reacciones relacionadas con la infusión. Los anticuerpos a REMICADE® ocurrieron en aproximadamente el 10% de los pacientes que recibieron un régimen de inducción de 3 dosis seguida de la dosis de mantenimiento. El uso concomitante de agentes inmunosupresores aparentemente reduce la frecuencia de anticuerpos a REMICADE® y de las reacciones a la infusión. En un estudio de fase 3 de enfermedad de Crohn en pacientes que no han recibido previamente tratamiento inmunomodulador, los anticuerpos ocurrieron en la semana 30 en el 14% de los pacientes que recibieron REMICADE® como monoterapia y en el 1% de los pacientes que recibieron REMICADE® en combinación con azatioprina. Se observó una mayor incidencia de anticuerpos a REMICADE® en pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron REMICADE® después de los intervalos sin fármaco > 16 semanas. En el estudio de fase 3 de artritis psoriásica, donde los pacientes recibieron 5 mg/kg, con y sin metotrexato concomitante, los anticuerpos ocurrieron en el 15% de los pacientes. En los 2 estudios de fase 3 de psoriasis, REMICADE® fue administrada con inducción seguida de la terapia de mantenimiento sin inmunosupresores concomitantes. En estos estudios, los anticuerpos ocurrieron aproximadamente en el 25%-30% de los pacientes, que recibieron 5 mg/kg cada 8 semanas de mantenimiento durante 1 año, y en mayor proporción (hasta 1.6 veces) con

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

otros regímenes de dosificación (3mg/kg cada 8 semana, 3 mg/kg administradas según sea necesario, y 5 mg/kg administradas según necesidad). A pesar del incremento en la formación de anticuerpos, las tasas de la reacción a la infusión en los dos estudios de psoriasis de fase 3 en pacientes tratados con inducción de 5 mg/kg seguido de la dosis de mantenimiento cada 8 semanas durante un año (14.1% - 23.0%) y las tasas de la reacción grave a la infusión (<1 %) fueron similares a los observados en otras poblaciones de estudio.

Infecciones

En estudios clínicos, el 36% de los pacientes tratados con REMICADE® fueron tratados por infecciones en comparación con el 28% de los pacientes tratados con el placebo. No se observó incremento en el riesgo de infecciones graves con REMICADE® en comparación con el placebo en los estudios de la enfermedad de Crohn y el estudio de artritis psoriásica de fase 3. En los estudios de AR, la incidencia de infecciones graves, incluyendo neumonía, fue mayor en los pacientes tratados con REMICADE® más MTX en comparación con metotrexato solo, especialmente a dosis de 6 mg/kg o mayores. En estudios de psoriasis, el 1.5% de los pacientes (promedio de 41.9 semanas de seguimiento) que recibió REMICADE® y el 0.6% de los pacientes (promedio de 18.1 semanas de seguimiento) que recibió el placebo desarrollaron infecciones graves.

En la experiencia posterior a la comercialización, se observaron infecciones con varios patógenos incluyendo organismos virales, bacterianos, fúngicos y protozoarios. Se han observado infecciones en todos los sistemas de órganos y se han reportado en pacientes que recibieron REMICADE® solo o en combinación con agentes inmunosupresores.

Eventos hepatobiliares

En la vigilancia posterior a la comercialización se reportaron casos de hepatitis e ictericia, algunas con características de hepatitis autoinmune en pacientes que recibieron REMICADE® (ver sección Advertencias y Precauciones).

En estudios clínicos se han observado elevaciones leves o moderadas de la ALT y AST en pacientes que recibieron REMICADE® sin progresión a insuficiencia hepática severa. Se han observado elevaciones de la ALT > 5 x LSN (ver Tabla 2). Se observaron elevaciones de las aminotransferasas (ALT más común que AST) en mayor proporción en los pacientes que recibieron REMICADE® que en los pacientes control, cuando REMICADE® es administrado como monoterapia y cuando es utilizado en combinación con otros agentes inmunosupresores (ver Tabla 2). Muchas de las anormalidades de las aminotransferasas fueron transitorias; sin embargo, un número pequeño de pacientes experimentó elevaciones más prolongadas. En general, los pacientes que desarrollaron elevaciones de la ALT y AST fueron asintomáticos y las anormalidades disminuyeron o se resolvieron con la continuación o discontinuación de REMICADE® o la modificación de los medicamentos concomitantes.

Tabla 2. Proporción de pacientes con actividad incrementada de la ALT en estudios clínicos

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

	Número de pacientes ¹		Mediana del seguimiento (semanas) ²		Proporción de pacientes con ALT incrementada					
	Placebo	REMICADE®	Placebo	REMICADE®	> 1 a < 3 x LSN		≥ 3 x LSN		≥ 5 x LSN	
Artritis reumatoide ³	375	1087	58.1	58.3	24.0%	34.4%	3.2%	3.9%	0.8%	0.9%
Enfermedad de Crohn ⁴	324	1034	53.7	54.0	24.1%	34.9%	2.2%	4.9%	0.0%	1.5%
Enfermedad de Crohn en pediatría ⁵	n/a	139	n/a	53.0	n/a	18.2%	n/a	4.4%	n/a	1.5%
Colitis ulcerativa ⁶	242	482	30.1	30.8	12.4%	17.4%	1.2%	2.5%	0.4%	0.6%
Colitis ulcerativa en pediatría ⁷	n/a	80	n/a	46.4	n/a	16.7%	n/a	6.7%	n/a	1.7%
Espondilitis anquilosante ⁸	76	275	24.1	101.9	14.5%	51.1%	0.0%	9.5%	0.0%	3.6%
Artritis psoriásica	98	191	18.1	36.1	16.3%	46.5%	0.0%	6.8%	0.0%	2.1%
Psoriasis en placa ⁹	281	1175	16.1	50.1	23.8%	46.4%	0.4%	7.7%	0.0%	3.4%

1 Número de pacientes evaluados por ALT.

2 La mediana de seguimiento está basada en los pacientes tratados.

3 Los pacientes con placebo recibieron metotrexato mientras que los pacientes con infliximab recibieron infliximab y metotrexato.

4 Los pacientes con el placebo en 2 de los 3 estudios de fase III de enfermedad de Crohn, C0168T21 y C0168T26, recibieron una dosis inicial de 5 mg/kg de infliximab al inicio del estudio y recibieron el placebo en la fase de mantenimiento. Los pacientes que fueron aleatorizados en el grupo de mantenimiento con el placebo y luego cruzados a infliximab están incluidos en el grupo de infliximab en el análisis de la ALT. En el estudio de fase 3b de enfermedad de Crohn, C0168T67, los pacientes con el placebo recibieron 2.5 mg/kg/día de azatioprina en adición a las infusiones de placebo.

5 Pacientes de los estudios T23, T55 y T47 de enfermedad de Crohn en pediatría. La mediana de seguimiento fue 53.0 semanas.

6 Pacientes de los estudios C0168T37 y C0168T46 de colitis ulcerativa. La mediana de seguimiento fue 30 semanas para el placebo y 31 semanas para el grupo combinado con infliximab.

7 Datos de C0168T72

8 Datos de C0168T51

9 Los valores de la ALT son obtenidos en los estudios de fase 3 de psoriasis, C0168T38, C0168T44.

Neoplasias

Durante los estudios clínicos con REMICADE® se han reportado nuevas neoplasias o neoplasias recurrentes en los pacientes tratados con REMICADE®. La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con REMICADE® fue mayor a lo esperado en la población general. Las incidencias observadas de las neoplasias no linfoma fueron similares a las que se esperarían en la población general mientras que la tasa en los pacientes control fue menor a lo esperado. En un estudio clínico exploratorio que incluía pacientes con EPOC moderada a severa, que eran fumadores activos o ex fumadores, se reportaron más neoplasias en los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con los pacientes control (ver sección Advertencias y Precauciones - Neoplasias). Un estudio de cohortes retrospectivo basado en la población encontró un aumento en la incidencia de cáncer cervical en mujeres con artritis reumatoide tratadas con infliximab en comparación con las pacientes que no recibieron tratamiento biológico previo o con la población general, incluyendo aquellas mayores de 60 años de edad (ver sección Advertencias y Precauciones). Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias.

Anticuerpos antinucleares (ANA)/ anticuerpos anti ADN de doble hélice (dsADN)

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En estudios clínicos aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con REMICADE® que eran negativos para los ANA en el estado basal desarrollaron positividad para los ANA durante el tratamiento en comparación aproximadamente con una quinta parte de los pacientes tratados con el placebo. Se detectaron anticuerpos Anti-dsADN por primera vez en aproximadamente el 17% de los pacientes tratados con REMICADE® en comparación con el 0% de los pacientes tratados con el placebo. Los reportes de lupus y síndromes similar al lupus, sin embargo, continúan siendo poco frecuentes.

Insuficiencia cardiaca congestiva

En un estudio de fase 2 que evaluó REMICADE® en insuficiencia cardiaca moderada a severa (Clase III/IV según la clasificación NYHA con una fracción de eyección ventricular izquierda $\leq 35\%$), 150 pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con 3 infusiones de REMICADE® de 10mg/kg, 5mg/kg o el placebo. Se observó una mayor incidencia de mortalidad y hospitalización debido a un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en los pacientes que recibieron dosis de 10mg/kg de REMICADE®. A las 28 semanas, 3 pacientes en el grupo de REMICADE® de 10mg/kg murieron en comparación con una muerte en el grupo de REMICADE® de 5mg/kg y con ninguna muerte en el grupo del placebo. En este mismo tiempo, 11 de los 51 pacientes en el grupo de REMICADE® de 10mg/kg fueron hospitalizado por empeoramiento de la insuficiencia cardiaca en comparación con 3 de los 50 pacientes en el grupo de REMICADE® de 5mg/kg y con 5 de los 49 pacientes en el grupo del placebo. En el seguimiento, a 1 año, 8 pacientes en el grupo de REMICADE® de 10mg/kg murieron en comparación con 4 muertes en el grupo de REMICADE® de 5mg/kg y en el grupo del placebo. REMICADE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardíaca leve (Clase I/II según la clasificación NYHA) (ver sección Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones). Hubo reportes posteriores a la comercialización de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, con o sin factores precipitantes identificados, en pacientes que recibieron REMICADE®.

También hubo reportes posteriores a la comercialización de nuevas apariciones de insuficiencia cardiaca, incluyendo insuficiencia cardiaca en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad.

Reacciones adversas en ARJ

Se evaluó la seguridad y eficacia de REMICADE® en un estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, durante 14 semanas, seguido de una extensión de tratamiento doble ciego, completamente activa, durante un máximo de 44 semanas. Un total de 122 pacientes con ARJ activa entre 4 y 17 años de edad que habían sido tratados con metotrexato al menos 3 meses fueron enrolados; 120 sujetos recibieron el fármaco de estudio. El uso concomitante de ácido fólico, corticoesteroides orales ($\leq 10\text{mg/día}$), fármacos antiinflamatorios no esteroideos y/o metotrexato fue permitido.

Dosis de 3mg/kg de REMICADE® o de placebo fueron administradas por vía intravenosa en la semana 0, 2, 6, 14, 20 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 44. Para mantener el tratamiento ciego, el grupo de tratamiento con 3 mg/kg también recibió una

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

sola infusión de placebo en la semana 16 mientras que los sujetos aleatorizados al placebo pasaron a recibir 6 mg/kg de REMICADE® en la semana 14, 16 y 20 y posteriormente cada 8 semanas hasta la semana 44.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE® en el tratamiento de niños con ARJ. Cuarenta y uno de los 60 niños (68.3%) con ARJ que recibieron 3mg/kg de REMICADE® en combinación con metotrexato experimentaron una infección por encima de las 52 semanas de observación en comparación con 37 de los 57 (64.9%) niños con ARJ que recibieron 6mg/kg de REMICADE® en combinación con metotrexato por encima de las 38 semanas de observación y con 28 de los 60 (46.7%) niños que recibieron el placebo en combinación con metotrexato por encima de las 14 semanas de observación. Las infecciones reportadas con más frecuencia fueron infección de la vía respiratoria superior y la faringitis y la infección grave reportada con más frecuencia fue neumonía. Otras infecciones notables incluyeron infección primaria por varicela en un paciente y por herpes zoster en 1 paciente.

La incidencia de reacciones a la infusión en pacientes pediátricos con ARJ que recibieron 3mg/kg de REMICADE® fue 35.0% en comparación con el 17.5% de los pacientes que recibieron 6mg/kg. Las reacciones a la infusión reportados con más frecuencia fueron vómitos, fiebre, dolor de cabeza e hipotensión. En el grupo con 3mg/kg de REMICADE®, 4 pacientes tuvieron una reacción grave a la infusión y tres pacientes reportaron una posible reacción anafiláctica (2 de las cuales fueron reacciones graves a la infusión). En el grupo con 6mg/kg de REMICADE®, 2 pacientes tuvieron una reacción grave a la infusión, uno de los cuales tuvo una posible reacción anafiláctica. Dos de los 6 pacientes que experimentaron reacciones graves a la infusión recibieron REMICADE® por infusión rápida (tiempo de duración de menos de 2 horas).

Los anticuerpos a REMICADE® se desarrollaron en el 37.7% de los pacientes con ARJ que recibieron 3mg/kg de REMICADE® en comparación con el 12.2% de los pacientes que recibieron 6mg/kg. Las titulaciones de los anticuerpos fueron notablemente superiores para el grupo con 3mg/kg en comparación con el grupo con 6 mg/kg.

Reacciones adversas en enfermedad de Crohn en pediatría

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos que recibieron REMICADE® fueron similares en frecuencia y tipo a los observados en los pacientes adultos con enfermedad de Crohn. Las diferencias entre adultos y otras consideraciones especiales se discuten en los párrafos siguientes.

Los siguientes eventos adversos fueron reportados con mayor frecuencia en 103 pacientes pediátricos aleatorizados con enfermedad de Crohn a quienes se administró 5mg/kg de REMICADE® por 54 semanas, que en 385 pacientes adultos con enfermedad de Crohn quienes recibieron un régimen de tratamiento similar: anemia (10.7%), sangre en las heces (9.7%), leucopenia (8.7%), rubefacción (8.7%), infección viral (7.8%), neutropenia (6.8%), fractura ósea (6.8%), infección bacteriana (5.8%), y reacción alérgica de la vía respiratoria (5.8%).

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se reportaron infecciones en el 56.3% de los pacientes aleatorizados en REACH y en el 50.3% de los sujetos que recibieron 5mg/kg de REMICADE® en ACCENT 1. En REACH, las infecciones se reportaron con mayor frecuencia en sujetos que recibieron infusiones cada 8 semanas en vez de 12 semanas (73.6% y 38.0%, respectivamente), mientras que se reportaron infecciones graves en 3 sujetos en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 4 sujetos en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Las infecciones más comunes reportadas fueron infección de la vía respiratoria superior y faringitis, y la infección grave más comúnmente reportada fue el absceso. Se reportó neumonía en 3 pacientes, 2 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y 1 en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. Se reportó herpes zoster en 2 pacientes en el grupo con tratamiento de mantenimiento de 8 semanas.

En total, en REACH, el 17.5% de los pacientes aleatorizados experimentó 1 o más reacciones a la infusión, con el 17.0% y 18.0% de los pacientes en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y cada 12 semanas, respectivamente. No hubo reacciones graves a la infusión, y 2 pacientes en REACH tuvieron reacciones anafilácticas no graves.

Se desarrollaron anticuerpos a REMICADE® en 3 (2.9%) pacientes pediátricos.

Reacciones adversas en colitis ulcerativa pediátrica

Las proporciones totales de los pacientes con eventos adversos y eventos adversos graves fueron, por lo general, consistentes en los estudios de colitis ulcerativa en pediátrica y colitis ulcerativa en adultos (ACT 1 y ACT 2). En el estudio de colitis ulcerativa en pediátrica (Estudio Peds de CU), el evento adverso más común fue el empeoramiento de la colitis ulcerativa que fue mayor en pacientes con el régimen de tratamiento cada 12 semanas frente al régimen de tratamiento cada 8 semanas. En los estudios ACT 1 y ACT 2, el dolor de cabeza fue el evento adverso más común. El evento adverso grave más común en estos tres estudios fue el empeoramiento de la enfermedad de estudio.

Se reportaron infecciones en 31 (51.7%) de los 60 pacientes tratados en el Estudio Peds de CU y 22 (36.7%) necesitaron tratamiento antimicrobiano parenteral u oral. La proporción de pacientes con infecciones en el Estudio Peds de CU fue similar a la del estudio de enfermedad de Crohn en pediatría (REACH), pero mayor que la proporción en los estudios de colitis ulcerativa en adultos (ACT 1 y ACT 2). A diferencia de REACH, en el cual se reportaron las infecciones con mayor frecuencia en pacientes que recibieron infusiones cada 8 semanas en vez de cada 12 semanas; en el Estudio Peds de CU, la incidencia total de las infecciones fue similar en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas (13/22 [59.1%]) y en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas (14/23 [60.9%]). En el Estudio Peds de CU, se reportaron infecciones graves en 3 de los 22 (13.6%) pacientes en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 3 de los 23 (13.0%) pacientes en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. La infección en la vía respiratoria superior (7/60 [11.7%]) y la faringitis (5/60 [8.3%]) fueron las infecciones del sistema respiratorio reportadas con más frecuencia en todos los pacientes tratados. Las infecciones que ocurrieron en más de un paciente en un grupo de

tratamiento que necesitaron tratamiento antimicrobiano fueron faringitis (4/60 [6.7%]), infección en la vía urinaria (4/60 [6.7%]) y bronquitis (2/60 [3.3%]).

En total, 8 (13.3%) de los 60 pacientes tratados experimentaron una o más reacciones a la infusión, en 4 de 22 (18.2%) en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas y en 3 de 23 (13.0%) en el grupo con tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas. No se reportaron reacciones graves a la infusión. Todas las reacciones a la infusión fueron de intensidad leve o moderada.

Se detectaron anticuerpos a REMICADE® en 4 (7.7%) pacientes hasta la semana 54. En el Estudio Peds de CU, hubo más pacientes en el grupo de 12 a 17 años de edad que en el de 6 a 11 años de edad (45/60 [75.0%] frente a 15/60 [25.0%]). Si bien el número de pacientes en cada subgrupo es demasiado pequeño para hacer conclusiones definitivas acerca del efecto de la edad en los eventos de seguridad, hubo mayor proporción de pacientes con eventos adversos graves y discontinuación debido a los eventos adversos en el grupo más joven que en el de mayor edad. Si bien la proporción de pacientes con infecciones también fue mayor en el grupo más joven, para las infecciones graves, las proporciones fueron similares en ambos grupos. Las proporciones totales de eventos adversos y reacciones a la infusión fueron similares en los grupos de 6 a 11 y de 12 a 17 años de edad.

Datos posteriores a la comercialización

Adicional a las reacciones adversas reportadas durante los estudios clínicos y descritos anteriormente, los siguientes eventos adversos, algunos con resultados mortales, reportados a partir de la experiencia posterior a la comercialización en todo el mundo con REMICADE® se incluyen en la Tabla 3. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal a la exposición a REMICADE®.

Los eventos adversos graves más comunes reportados en la experiencia posterior a la comercialización en niños fueron infecciones (algunas mortales) incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosos, reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Los eventos adversos graves espontáneos en la experiencia posterior a la comercialización con REMICADE® en la población pediátrica han incluido neoplasias, anormalidades transitorias de las enzimas hepáticas, síndromes similares a lupus y autoanticuerpos positivos.

Casos de linfoma hepatoesplénico de células T se han reportado posterior a la comercialización en pacientes tratados con REMICADE®, la gran mayoría de casos ocurrieron en enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa, y la mayoría de ellos fueron adolescentes o varones adultos jóvenes (ver sección Advertencias y Precauciones - Neoplasias, Linfoma). Linfocitosis hemofagocítica (LH) se ha reportado muy raramente en los pacientes tratados con REMICADE®.

Tabla 3: Reportes posterior a la comercialización

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Agranulocitosis (incluyendo infantes expuestos <i>in utero</i> a infliximab), púrpura trombocitopénica idiopática, pancitopenia, púrpura trombocitopénica trombótica
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración	Reacciones anafilácticas, shock anafiláctico, reacciones relacionadas con la infusión, enfermedad del suero
Trastornos cardíacos	Efusión pericárdica, infarto de miocardio/isquemia de miocardio (dentro de 24 horas del inicio de la infusión), arritmia (dentro de las 24 horas del inicio de la infusión)
Trastornos oculares	Pérdida transitoria de la visión que ocurre durante o dentro de las dos horas de la infusión.
Trastornos del sistema inmunológico	Vasculitis
Neoplasias benignas y malignas	Linfoma hepatoesplénico de células T (la gran mayoría en enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa: principalmente en adolescentes y adultos jóvenes), neoplasias en pediatría, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel, cáncer cervical.
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central (como esclerosis múltiple y neuritis óptica), trastornos desmielinizantes periféricos (como síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y neuropatía motora multifocal), neuropatías, convulsiones, mielitis transversa, accidentes cerebrovasculares que ocurren aproximadamente dentro de las 24 horas del inicio de la infusión.
Infecciones e infestaciones	Infecciones oportunistas (como aspergilosis, micobacteria atípica, coccidioidomicosis, criptococosis, candidiasis, histoplasmosis, listeriosis, neumocistosis), salmonelosis, sepsis, tuberculosis, infecciones por protozoos, reactivación de la hepatitis B e infección posterior a la vacunación (después de la exposición <i>in utero</i> a infliximab)*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo fibrosis pulmonar/neumonitis intersticial y enfermedad de progresión rápida
Trastornos del sistema hepatobiliar	Daño hepatocelular, hepatitis, ictericia, hepatitis autoinmune e insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Vasculitis (principalmente cutánea), psoriasis incluyendo nueva aparición o psoriasis pustular (principalmente palmar y plantar), síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, eritema multiforme, dermatosis bullosa lineal IgA (LABD, por sus siglas en inglés), pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), reacciones liquenoides.

* Incluyendo tuberculosis bovina (infección diseminada por BCG), ver sección Advertencias y Precauciones.

Interacciones:

Se ha visto que la formación de anticuerpos a infliximab ha sido reducida cuando REMICADE® es administrado en forma concomitante con metotrexato y otros inmunomoduladores en pacientes con artritis reumatoidea, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn. No hay otra información disponible con relación a posibles efectos de otros fármacos inmunosupresores o sus efectos en la farmacocinética de Infliximab.

Estudios específicos de interacción farmacológica no se han realizado con REMICADE®.

Uso concomitante de REMICADE® con otras terapias biológicas

No se recomienda, la combinación de REMICADE® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas condiciones que REMICADE®, incluyendo anakinra y abatacept (ver sección Advertencias y Precauciones).

Vacunas vivas / Agentes infecciosos terapéuticos

Se recomienda no administrar las vacunas vivas concomitantemente con REMICADE®. También se recomienda no administrar las vacunas vivas a infantes después de la exposición *in utero* a infliximab 12 meses después del nacimiento, a menos que los niveles séricos de infliximab en el infante sean indetectables o el beneficio de la vacuna supere claramente el riesgo teórico de la administración de vacunas vivas a los infantes (ver sección Advertencias y Precauciones).

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Se recomienda no administrar los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con REMICADE®.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología y administración

Para la duración recomendada de la infusión para pacientes con cada una de las indicaciones que se describen a continuación, (ver sección Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (Número 4)).

Posología (Adultos)

REMICADE® es administrado por vía intravenosa.

Artritis Reumatoide

Pacientes que no han sido tratados previamente con REMICADE®: Inicialmente 3 mg/Kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 3mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. Se debe administrar REMICADE® en combinación con metotrexato.

Espondilitis anquilosante

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguidas de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 6 semanas.

Artritis psoriásica

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Psoriasis

Una dosis inicial de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa continua, durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Enfermedad de Crohn moderada a severa

Una dosis de 5mg/kg, administrada como infusión intravenosa, durante un periodo de 2 horas, seguidas de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. En algunos pacientes que presentan una respuesta inadecuada durante la terapia de mantenimiento, se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg de peso.

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que han tenido su ajuste de dosis a más de 5mg/kg cada 8 semanas, pueden estar en mayor riesgo de presentar reacciones adversas. Debe considerarse cuidadosamente la terapia continua con dosis ajustada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio adicional después del ajuste de la dosis.

Enfermedad de Crohn con fístulas

En el tratamiento de fístula(s) en enfermedad de Crohn, 5 mg/kg de peso por vía intravenosa durante un periodo de 2 horas, seguido de dosis adicionales de 5 mg/kg administradas a las 2 y 6 semanas posteriores a la primera infusión. Si el paciente no responde después de tres dosis, no se recomienda tratamientos adicionales con infliximab.

Colitis ulcerativa en adultos o pediatría

Una dosis de 5 mg/kg, administrada como infusión intravenosa, durante un periodo de 2 horas, seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. Para pacientes adultos con respuesta incompleta o pierden su respuesta, se debe considerar el tratamiento hasta 10 mg/kg.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (6-17 años de edad)

REMICADE® no se ha estudiado en niños con enfermedad de Crohn o colitis ulcerativa < 6 años de edad. La farmacocinética de REMICADE® se ha evaluado en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa (ver sección Propiedades farmacocinéticas). No se ha establecido la seguridad y eficacia de REMICADE® en pacientes pediátricos con artritis reumatoide juvenil, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica y psoriasis en placa.

Enfermedad de Crohn

5 mg/kg administrada como infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de infusión de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después a la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas. En pacientes que tienen una respuesta incompleta, se debe considerar ajustar la dosis hasta 10 mg/kg.

Los pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn, que tuvieron que ajustar su dosis a más de 5 mg/kg cada 8 semanas, pueden tener mayor riesgo para las reacciones adversas. La terapia continua con la dosis ajustada se debe considerar con mucho cuidado en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico adicional después de ajustar la dosis.

Colitis ulcerativa

5 mg/kg administrada como infusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de infusión de 5 mg/kg a las 2 y 6 semanas después de la primera infusión y posteriormente cada 8 semanas.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Insuficiencia renal

REMICADE® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal. No se pueden hacer recomendaciones de la dosis.

Insuficiencia hepática

REMICADE® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. No se pueden hacer recomendaciones de la dosis (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

Administración

Las infusiones de REMICADE® deben ser administradas por profesionales calificados de la salud.

Con la finalidad de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente (o indicarse) en la historia clínica del paciente.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Normas farmacológicas: 8.1.13.0.N30, 5.2.0.0.N10, 13.1.16.0.N10

La Sala aclara la Norma Farmacológica 18.5.0.0.N40 en el sentido de retirar INFLIXIMAB polvo liofilizado 100 mg/ vial, dado que no corresponde con esta Norma Farmacológica.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión 21 de agosto de 2020 la información para prescribir versión 21 de agosto de 2020, allegado mediante radicado No. 20211163676.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 19,2 del producto REMICADE®, se considera que:

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

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

3.6.4. KOVALTRY® 500 UI

Expediente : 20109293

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Radicado : 20221025223 / 20241126178
Fecha : 23/05/2024
Interesado : Bayer A.G.

Composición: Cada vial contiene 500 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023008470 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en respuesta al Auto No. 2023008470 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, la Sala encuentra que el interesado se acoge a los requerimientos de la Sala (numeral 4.4.4), por tanto, recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 500 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:

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad

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

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.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 236 (193 PTP, 43 PUP/MTP) pacientes constituyeron la población de seguridad combinada en los tres estudios de fase III, en pacientes previamente tratados (PTP), pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP); estudios LEOPOLD I, LEOPOLD II y LEOPOLD Kids.

La mediana del tiempo que la población de seguridad combinada permaneció en el estudio fue de 558 días (intervalo de 14 a 2436 días), con una mediana de 183 días de exposición (DE) (intervalo de 1 a 1230 DE). La mayoría de los pacientes (n= 201 de 236; 85.2%) acumularon ≥ 100 DE.

El número total de días de exposición para todos los tratamientos (profilaxis, tratamiento a demanda, manejo perioperatorio, estudios farmacocinéticos (FC) e Inducción de Tolerancia Inmune (ITI) fue de 65029 DE, de los cuales 59585 DE fueron para tratamiento profiláctico.

Los pacientes que recibieron Kovaltry para el manejo perioperatorio (n=5) con un periodo de tratamiento de 2 a 3 semanas de duración y los que recibieron dosis únicas de Kovaltry para estudios de FC (n=6) fueron excluidos del análisis de seguridad combinado. Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en la población combinada fueron pirexia (9.3%), cefalea (8.5 %) y erupción cutánea (5.5 %). La reacción adversa más frecuentemente informada en PUP/MTP fue la inhibición del FVIII.

Lista tabulada de 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) 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 ($1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ pacientes), muy raras ($< 1/10,000$ pacientes).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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 cardíacos			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

*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 (véase 4.8.3 Descripción de reacciones adversas específicas- Inmunogenicidad).

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

Descripción de reacciones adversas específicas

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Kovaltry se evaluó en pacientes tratados previamente (PTP) y en PUP/MTP.

Durante los ensayos clínicos con Kovaltry en aproximadamente 200 pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII <1 %) y exposición previa a concentrados de factor VIII ≥50 DE, se produjo un caso de inhibidor transitorio de título bajo (título máximo: 1.0 UB/mL) simultáneo a una infección aguda y resultado positivo para anticuerpos anticardiolipina IgG en un PTP de 13 años de edad después de 549 DE. La recuperación del Factor VIII fue normal (2.7 UI/dL por UI/kg).

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el ensayo clínico que inscribió pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP) (definidos como aquellos que han tenido hasta ≤ 3 DE a un producto de factor VIII en el momento de la inscripción), se detectaron inhibidores de factor VIII en 23 de 42 pacientes con una mediana (intervalo) de 9 (4 - 42) DE en el momento de la primera prueba positiva de inhibidores. De estos, 6 pacientes tenían inhibidores de título bajo (≤ 5.0 UB) y 17 pacientes tenían inhibidores de título alto (> 5.0 UB). En los pacientes que desarrollaron inhibidores de título alto, se detectaron mutaciones de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores en 12 de 14 pacientes cuyos datos de mutación del FVIII estaban disponibles.

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:

Forma de administración

Para uso intravenoso.

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:

**Unidades requeridas = peso corporal (kg) $\times$ incremento deseado del factor VIII (% o UI/dL)
 $\times$ reciprocidad de la recuperación observada.**

<Use el cálculo anterior. Además, puede usar el enunciado general de la tabla a continuación para ver instrucciones adicionales sobre cómo calcular las dosis según la gravedad de la hemorragia.>

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

<Use la recomendación posológica general o la siguiente>

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

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir CCDS V5.0_Sept de 2021 allegados mediante Radicado 20221025223.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,0 del producto KOVALTRY 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

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

3.6.5. KOVALTRY® 1000 UI

Expediente : 20109291
Radicado : 20221057317 / 20241157159
Fecha : 25/06/2024
Interesado : BAYER A.G.

Composición: Cada vial contiene 1000 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.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006328 emitido mediante Acta No.13 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la información allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora en respuesta al Auto No. 2024006328 emitido mediante Acta No.13 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.12, la Sala encuentra que el interesado se acoge a los requerimientos de la Sala, por tanto, recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene 1000 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.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

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:

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 236 (193 PTP, 43 PUP/MTP) pacientes constituyeron la población de seguridad combinada en los tres estudios de fase III, en pacientes previamente tratados (PTP), pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP); estudios LEOPOLD I, LEOPOLD II y LEOPOLD Kids.

La mediana del tiempo que la población de seguridad combinada permaneció en el estudio fue de 558 días (intervalo de 14 a 2436 días), con una mediana de 183 días de exposición (DE) (intervalo de 1 a 1230 DE). La mayoría de los pacientes (n= 201 de 236; 85.2%) acumularon ≥ 100 DE.

El número total de días de exposición para todos los tratamientos (profilaxis, tratamiento a demanda, manejo perioperatorio, estudios farmacocinéticos (FC) e Inducción de Tolerancia Inmune (ITI) fue de 65029 DE, de los cuales 59585 DE fueron para tratamiento profiláctico.

Los pacientes que recibieron Kovaltry para el manejo perioperatorio (n=5) con un periodo de tratamiento de 2 a 3 semanas de duración y los que recibieron dosis únicas de Kovaltry para estudios de FC (n=6) fueron excluidos del análisis de seguridad combinado.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas en la población combinada fueron pirexia (9.3%), cefalea (8.5 %) y erupción cutánea (5.5 %). La reacción adversa más frecuentemente informada en PUP/MTP fue la inhibición del FVIII.

Lista tabulada de 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

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ pacientes), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ pacientes), muy raras ($< 1/10,000$ pacientes).

Tabla 1: Lista tabulada de reacciones adversas

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

*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

Descripción de reacciones adversas específicas

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Kovaltry se evaluó en pacientes tratados previamente (PTP) y en PUP/MTP.

Durante los ensayos clínicos con Kovaltry en aproximadamente 200 pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de hemofilia A grave (FVIII <1 %) y exposición previa a concentrados de factor VIII ≥ 50 DE, se produjo un caso de inhibidor transitorio de título bajo (título máximo: 1.0 UB/mL) simultáneo a una infección aguda y resultado positivo para anticuerpos anticardiolipina IgG en un PTP de 13 años de edad después de 549 DE. La recuperación del Factor VIII fue normal (2.7 UI/dL por UI/kg).

En el ensayo clínico que inscribió pacientes no tratados previamente (PUP) y pacientes mínimamente tratados (MTP) (definidos como aquellos que han tenido hasta ≤ 3 DE a un producto de factor VIII en el momento de la inscripción), se detectaron inhibidores de factor VIII en 23 de 42 pacientes con una mediana (intervalo) de 9 (4 - 42) DE en el momento de la primera prueba positiva de inhibidores. De estos, 6 pacientes tenían inhibidores de título bajo (≤ 5.0 UB) y 17 pacientes tenían inhibidores de título alto (> 5.0 UB). En los pacientes que desarrollaron inhibidores de título alto, se detectaron mutaciones de alto riesgo para el desarrollo de inhibidores en 12 de 14 pacientes cuyos datos de mutación del FVIII estaban disponibles.

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:

Posología y método de administración

Forma de administración

Para uso intravenoso.

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. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Unidades requeridas = peso corporal (kg) × incremento deseado del factor VIII (% o UI/dL)
× reciprocidad de la recuperación observada.

<Use el cálculo anterior. Además, puede usar el enunciado general de la tabla a continuación para ver instrucciones adicionales sobre cómo calcular las dosis según la gravedad de la hemorragia.>

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.

<Use la recomendación posológica general o la siguiente>

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

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir CCDS V5.0_Sept de 2021 allegados mediante Radicado 20221057317.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,0 del producto KOVALTRY se considera que:

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

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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.

3.6.6. PROLIA®

Expediente : 20028103
Radicado : 20211223824 / 20231338496
Fecha : 22/12/2023
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.

Pérdida ósea asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides

Prolia está indicado como tratamiento alternativo de la osteoporosis asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides en pacientes adultos con mayor riesgo de fractura.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023012627 emitido mediante Acta No.10 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.15, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala encuentra que el interesado presenta respuesta respuesta al Auto No. 2023012627 emitido mediante Acta No.10 de 2022 SEMNIMB, numeral 3.6.15, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

La Sala solicitó allegar el inserto y la información para prescribir ajustados incluyendo 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). Y el interesado allega la información para prescribir e inserto versión 7 de julio de 2023, los cuales incluyen lo solicitado.

La Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

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.

Pérdida ósea asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides

Prolia está indicado como tratamiento alternativo de la osteoporosis asociada a la terapia sistémica con glucocorticoides en pacientes adultos con mayor riesgo de fractura.

Contraindicaciones:

- Hipocalcemia
- Hipersensibilidad.
- Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia.
- Embarazo y lactancia.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Precauciones y advertencias:

Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes bajo tratamiento con Prolia.

Hipocalcemia

La hipocalcemia se debe corregir antes de iniciar la terapia con denosumab. En pacientes con predisposición a desarrollar hipocalcemia (como los pacientes con insuficiencia renal grave [depuración de creatinina < 30 mL/min], que reciben diálisis o tratamiento con otros medicamentos que disminuyen las concentraciones de calcio), 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 el contexto posterior a la comercialización, se han notificado casos de hipocalcemia sintomática grave (dando como resultado hospitalizaciones, eventos potencialmente mortales y casos mortales), especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave, que reciben diálisis o tratamiento con otros medicamentos que disminuyen las concentraciones de calcio. A pesar de que la mayoría de los casos se presentaron a las primeras semanas de iniciar el tratamiento, también pueden ocurrir más tarde.

Infecciones cutáneas

En estudios clínicos con mujeres con osteoporosis posmenopáusica, las infecciones cutáneas que condujeron a la hospitalización se informaron con mayor frecuencia en el grupo de Prolia (0,4%) que en el grupo de placebo (0,1%) (véase Reacciones Adversas). Estos casos fueron principalmente celulitis.

La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y Prolia. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Fueron reportados casos de osteonecrosis mandibular (ONM) predominantemente en pacientes con cáncer avanzado recibiendo 120 mg cada 4 semanas. Se informó pocas veces de ONM en pacientes con osteoporosis que recibían 60 mg cada 6 meses (véase Reacciones Adversas).

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para ONM en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONM puede incrementar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar los factores de riesgo para ONM en los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un apropiado examen dental preventivo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Evite procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En el caso de los pacientes en los que no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo basado en la evaluación individual de 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.

Medicamentos con el mismo principio activo

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de Xgeva®. Los pacientes recibiendo Prolia no deben recibir Xgeva.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

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.

Fracturas femorales atípicas

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 comorbilidades (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 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.

Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de interrupción del tratamiento con Prolia
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.

Hipercalcemia en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Prolia no está indicado para su uso en pacientes pediátricos. En estudios clínicos, se ha informado hipercalcemia en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta tratados con denosumab. Algunos casos requirieron hospitalización.

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

Poco común ≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100

Rara ≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000

Muy rara $< 1/10.000$

No conocida

No puede estimarse a partir de los datos disponibles

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 ² 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.

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. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

			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	

Trastornos musculoesqueléticos 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. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

			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
	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 subtrocantericas 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. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

			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. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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).
	Vasculitis por hipersensibilidad	Muy rara	(p.ej., reacciones similares al liquen plano).
	Síndrome de reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)	No conocida	

^a incluye rash, urticaria, tumefacción facial, eritema y reacciones anafilácticas.

^b dando como resultado hospitalizaciones, eventos potencialmente mortales y casos mortales, especialmente en pacientes con insuficiencia renal grave, que reciben diálisis o tratamiento con otros medicamentos que disminuyen las concentraciones de calcio.

^c incluye casos severos.

^d ver Advertencias y precauciones

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Inmunogenicidad

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano; al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe riesgo de inmunogenicidad. Más de 13.000 pacientes fueron sometidos a una evaluación sobre anticuerpos de fijación, utilizando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia sensible por puenteo. Menos del 1% (55 de 8.113) de los pacientes tratados con denosumab hasta por 5 años mostraron resultados positivos para anticuerpos (incluyendo anticuerpos preexistentes, transitorios y en desarrollo). Los pacientes que mostraron resultados positivos para anticuerpos fueron evaluados posteriormente en cuanto a anticuerpos neutralizantes, utilizando un ensayo biológico in vitro de quimioluminiscencia basado en células, y ninguno de ellos mostró resultados positivos. No hubo indicios de alteración en el perfil farmacocinético, el perfil de toxicidad o la respuesta clínica que estuviera asociada con el desarrollo de anticuerpos de fijación.

Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en estudios clínicos en humanos. Se ha administrado denosumab en estudios clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 4 semanas (dosis acumuladas de hasta 1.080 mg durante 6 meses), y no se observaron reacciones adversas adicionales.

Abuso y dependencia

No hay evidencia de que denosumab genere adicción o pueda provocar dependencia.

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 (véase Farmacocinética).

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 Especiales

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Embarazo

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. El uso de Prolia está contraindicado en mujeres embarazadas.

A niveles de exposición de áreas bajo la curva (ABC) hasta 100 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (60 mg cada 6 meses), denosumab no mostró indicios de que afectara la fertilidad en monos cynomolgus (véase Datos preclínicos de seguridad).

En un estudio con monos cynomolgus dosificados con denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de ABC hasta de 99 veces más altas que las dosis empleadas en humanos (60 mg cada 6 meses), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus, a los que se administraron dosis de denosumab durante el embarazo a exposiciones de ABC hasta 119 veces más altas que las dosis empleadas en humanos (60 mg cada 6 meses), hubo aumento de muertes fetales y de mortalidad posnatal; crecimiento óseo anormal que generó una resistencia ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y alteración en la alineación dentaria; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal.

No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones knockout sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, conduciendo así a una insuficiencia en la lactancia posparto.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche humana. Como denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes amamantados, se deberá elegir entre suspender la lactancia o suspender la administración del medicamento.

Población pediátrica

Prolia no está indicado para su uso en pacientes pediátricos.

En estudios clínicos, se ha informado hipercalcemia de manera muy frecuente en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta tratados con denosumab. Algunos casos requirieron hospitalización y se complicaron debido a una lesión renal aguda (véase Advertencias y precauciones especiales de uso).

Un estudio de fase 3 prospectivo, multicéntrico, abierto y de único grupo evaluó la eficacia, la seguridad y la farmacocinética en niños con osteogénesis imperfecta (OI) de entre 2 y 17 años de edad, de los cuales el 52,3% eran hombres y el 88,2% de raza blanca. Un total de 153 sujetos recibieron inicialmente denosumab 1 mg/kg por vía subcutánea (SC), hasta un máximo de 60 mg cada 6 meses (una vez cada 6 meses) por 36 meses. Los datos clínicos preliminares respaldaron el ajuste de la dosis una vez cada 6 meses a cada 3 meses (una vez cada 3 meses). Sesenta sujetos pasaron a la administración de la dosis una vez cada 3 meses.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el mes 12 de la administración de la dosis una vez cada 3 meses, el cambio (error estándar, EE) medio de los mínimos cuadrados (LS, por sus siglas en inglés) desde el valor inicial del puntaje Z de DMO en la columna lumbar fue de 1,009 (0,119), lo que demuestra un aumento estadísticamente significativo comparado con los controles históricos.

En este estudio de fase 3, los eventos adversos más frecuentes informados durante la administración de la dosis una vez cada 6 meses fueron la artralgia (45,8%), dolor en las extremidades (37,9%), dolor de espalda (32,7%) e hipercalcemia (32%). Uno de los eventos adversos más frecuentes informados durante la administración de la dosis una vez cada 3 meses fue la artralgia (25%). Se informaron casos de hipercalcemia durante la administración de la dosis una vez cada 6 meses (19%) y una vez cada 3 meses (36,7%). En la administración de la dosis una vez cada 6 meses no se informaron eventos adversos graves de hipercalcemia. Sin embargo, sí se informaron eventos adversos graves de hipercalcemia (13,3%) durante la administración de la dosis una vez cada 3 meses.

En un estudio de extensión abierto y prospectivo (N = 75), con el propósito de evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento actual o anterior con denosumab en niños/adultos jóvenes con OI, no se observaron eventos adversos graves de hipercalcemia durante la administración de la dosis de denosumab una vez cada 6 meses o en grupos alternativos. Sin embargo, se observaron eventos adversos graves de hipercalcemia (18,5%) durante la administración de la dosis de denosumab una vez cada 3 meses.

Se finalizaron los estudios de manera anticipada debido a la ocurrencia de eventos potencialmente mortales y hospitalizaciones causadas por la hipercalcemia.

En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab entre 27 y 150 veces superiores a la exposición clínica basada en el ABC (dosis de 10 y 50 mg/kg), se observaron placas de crecimiento anómalas.

En monos cynomolgus recién nacidos expuestos en el útero a denosumab 50 mg/kg, hubo un incremento en la mortalidad postnatal; crecimiento anormal de los huesos que dio como resultado una reducción de la resistencia ósea, reducción de la hematopoyesis y mala alineación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento del recién nacido. Después de un período de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre el hueso regresaron a la normalidad; hubo una ausencia de efectos adversos sobre la erupción dental, y se observó mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal que se recuperó. En ratas recién nacidas, la inhibición del RANKL (el objetivo del tratamiento con denosumab) con un constructo de osteoprotegerina enlazada a Fc (OPG-Fc) en altas dosis se asoció a la inhibición del crecimiento óseo y de la erupción de dientes. 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 (véase Datos preclínicos de seguridad).

Población geriátrica

No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre los pacientes geriátricos y los pacientes más jóvenes.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En mujeres posmenopáusicas mayores de 75 años con osteoporosis, Prolia redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (64%) y no vertebrales (16%). En un análisis post-hoc, Prolia también redujo la incidencia de fracturas de cadera (62%).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis 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

No se realizaron estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben tratamiento con denosumab.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.6.0.N10

La Sala recomienda aprobar la información para prescribir / inserto versión 7, de julio de 2023.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,0 del producto PROLIA 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.

3.6.7 REPATHA® 140 mg/mL

Expediente : 20087350
Radicado : 20211290997 / 20241063595
Fecha : 15/03/2024
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Composición: Cada mililitro de solución inyectable contiene 140 mg de Evolocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Prevención de eventos cardiovasculares

REPATHA® está indicado en adultos mayores de 40 años con dislipidemia refractaria y enfermedad cardiovascular establecida, para reducir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria.

Hiperlipidemia primaria

REPATHA está indicado como adyuvante de la dieta, solo o en combinación con otras terapias que disminuyen el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), en adultos con hiperlipidemia primaria, incluidas hipercolesterolemia familiar heterocigota (HeFH, por sus siglas en inglés) o enfermedad cardiovascular aterosclerótica, para reducir el LDL-C.

REPATHA está indicado como adyuvante de la dieta, solo o en combinación con otras terapias hipolipemiantes, para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de los 10 años con HeFH para reducir el LDL-C.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH)

REPATHA está indicado como adyuvante de otras terapias que disminuyen el LDL-C en adultos o adolescentes a partir de los 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigota (HoFH, por sus siglas en inglés), para reducir el LDL-C.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000292 emitido mediante Acta No.12 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20211290997 / 20241063595 se presenta respuesta al Auto No. 2024000292 emitido mediante Acta No.12 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, Evolocumab 140 mg/mL en solución inyectable (REPATHA®). En el mencionado Auto el interesado acoge los requerimientos. Por lo anterior la Sala recomienda la aprobación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia así:

Composición: Cada mililitro de solución inyectable contiene 140 mg de Evolocumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Evolucomab (Repatha®) está indicado en adultos con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o enfermedad arterial periférica) como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:

- en combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes o,
- solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia y dislipidemia mixta

Evolucomab (Repatha®) está indicado en adultos con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, y en pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, como complemento a la dieta:

- En combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de C LDL con la dosis máxima tolerada de estatina, o bien
- Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica

Evolucomab (Repatha®) está indicado en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años con hipercolesterolemia familiar homocigótica en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a evolocumab o a cualquiera de los excipientes. Se han producido reacciones de hipersensibilidad graves, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA.

Precauciones y advertencias:

Hable con su médico o farmacéutico antes de utilizar REPATHA.

Si utiliza REPATHA en combinación con una estatina y otros medicamentos para disminuir el colesterol, por favor lea el inserto del empaque de esos medicamentos en particular.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada, se observó una reducción en la exposición total a evolocumab que puede dar lugar a una disminución del efecto sobre la reducción de los niveles de LDL-C. Por lo tanto, en estos pacientes se debe garantizar un estrecho seguimiento.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) no se han estudiado. REPATHA se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Caucho natural seco

REPATHA 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada: La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada de vidrio está fabricada con caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

REPATHA 140mg solución inyectable en autoinyector prellenado: la cubierta de la aguja del autoinyector prellenado está hecha de caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Contenido de sodio

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han informado reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema, en pacientes tratados con REPATHA. Si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad serias, interrumpir el tratamiento con REPATHA, utilizar el tratamiento de referencia y monitorear hasta que los signos y síntomas se resuelvan.

La cubierta de la aguja de la jeringa de vidrio prellenada de una sola dosis y el autoinyector prellenado de una sola dosis contienen caucho natural seco (un derivado del látex) que puede provocar una reacción alérgica en las personas sensibles al látex.

Reacciones adversas:

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo una amplia variedad de condiciones, las frecuencias de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las frecuencias en los ensayos clínicos de otro medicamento y podrían no reflejar las frecuencias observadas en la práctica clínica.

Reacciones adversas en adultos con hiperlipidemia primaria

Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a REPATHA en 8 ensayos controlados con placebo que incluyeron 2.651 pacientes tratados con REPATHA, incluidos 557 expuestos durante 6 meses y 515 expuestos durante 1 año (mediana de la duración del tratamiento de 12 semanas). La edad promedio de la población fue 57 años, 49% de la población eran mujeres, 85% blancos, 6% negros, 8% asiáticos y 2% de otras razas.

Reacciones adversas en un ensayo controlado de 52 semanas

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 52 semanas, 599 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 56 años (rango: 22 a 75 años), 23% eran mayores de 65 años, 52% mujeres, 80% blancos, 8% negros, 6% asiáticos; 6% identificados como etnicidad hispana. En la tabla1 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 3% de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo. Las reacciones adversas llevaron a la interrupción del tratamiento en 2,2% de los pacientes tratados con REPATHA y 1% de los pacientes tratados con placebo. La reacción adversa más frecuente que conllevó a la interrupción del tratamiento con REPATHA y que se presentó a una frecuencia mayor que con placebo fue mialgia (0,3% versus 0% para REPATHA y placebo, respectivamente).

Tabla1. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 3\%$ de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que con placebo en un ensayo de 52 semanas

	Placebo (N = 302) %	REPATHA (N = 599) %
Nasofaringitis	9,6	10,5
Infección en las vías respiratorias altas	6,3	9,3
Influenza	6,3	7,5
Dolor de espalda	5,6	6,2
Reacciones en el área de inyección [†]	5,0	5,7
Tos	3,6	4,5
Infección en las vías urinarias	3,6	4,5
Sinusitis	3,0	4,2
Cefalea	3,6	4,0
Mialgia	3,0	4,0
Mareo	2,6	3,7
Dolor musculoesquelético	3,0	3,3
Hipertensión	2,3	3,2
Diarrea	2,6	3,0
Gastroenteritis	2,0	3,0

[†]incluye eritema, dolor, hematomas.

Reacciones adversas en siete ensayos controlados agrupados de 12 semanas

En siete ensayos agrupados, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciegos de 12 semanas, 993 pacientes recibieron 140 mg de REPATHA vía subcutánea cada 2 semanas y 1.059 pacientes recibieron 420 mg de REPATHA vía subcutánea mensualmente. La edad promedio fue 57 años (rango: 18 a 80 años), 29% eran mayores de 65 años, 49% mujeres, 85% blancos, 5% negros, 9% asiáticos; 5% identificados como etnicidad hispana. En la tabla2 se presentan las reacciones adversas reportadas en al menos 1% de los pacientes tratados con REPATHA, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo.

Tabla 2. Reacciones adversas que ocurrieron en $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que con placebo en los estudios agrupados de 12 semanas

	Placebo (N = 1.224) %	REPATHA† (N = 2.052) %
Nasofaringitis	3,9	4,0
Dolor de espalda	2,2	2,3
Infección en las vías respiratorias altas	2,0	2,1
Artralgia	1,6	1,8
Náusea	1,2	1,8
Fatiga	1,0	1,6
Espasmos musculares	1,2	1,3
Infección en las vías urinarias	1,2	1,3
Tos	0,7	1,2
Influenza	1,1	1,2
Contusión	0,5	1,0

†140 mg cada 2 semanas y 420 mg una vez al mes combinados

Reacciones adversas en ocho ensayos agrupados controlados (siete ensayos de 12 semanas y un ensayo de 52 semanas)

Las reacciones adversas descritas a continuación son de una combinación de un ensayo de 52semanas y siete ensayos de 12 semanas. El promedio y la mediana de las duraciones de la exposición a REPATHA en esta combinación de ocho ensayos fueron 20semanas y 12 semanas, respectivamente.

Reacciones locales en el área de inyección

Las reacciones en el área de inyección ocurrieron en 3,2% y 3,0% de los pacientes tratados con REPATHA y en los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones más frecuentes en el área de inyección fueron eritema, dolor y hematomas. Las proporciones de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a reacciones locales en el área de inyección en los pacientes tratados con REPATHA y los pacientes tratados con placebo fueron 0,1% y 0%, respectivamente.

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad ocurrieron en 5,1% y 4,7% de los pacientes tratados con REPATHA y los pacientes tratados con placebo, respectivamente. Las reacciones de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción (1,0% versus0,5% para REPATHA y placebo, respectivamente), eczema (0,4% versus0,2%), eritema (0,4% versus0,2%) y urticaria (0,4% versus0,1%).

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con HeFH

En un ensayo aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego de 24semanas, 157pacientes pediátricos con HeFH recibieron al menos una dosis de REPATHA o de placebo; 104 pacientes recibieron 420mg de REPATHA vía subcutánea

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

una vez al mes. La edad promedio fue 13,7años (rango: 10 a 17años), 56% eran mujeres, 85% blancos, 1% negros, 1% asiáticos y 13% de otras razas; 8% identificados como etnicidad latina o hispana. El perfil de seguridad de REPATHA en este ensayo fue generalmente consistente con el perfil de seguridad de REPATHA en pacientes adultos con HeFH. Las reacciones adversas frecuentes (>5% de los pacientes tratados con REPATHA y ocurridas con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron nasofaringitis (11,5% REPATHA, 11,3% placebo), dolor de cabeza (10,6% REPATHA, 1,9% placebo), dolor orofaríngeo (6,7% REPATHA, 0,0% placebo), influenza (5,8% REPATHA, 3,8% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,8% REPATHA, 1,9% placebo).

Reacciones adversas en el estudio de desenlaces cardiovasculares

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de desenlaces cardiovasculares, 27.525 pacientes recibieron al menos una dosis de REPATHA o placebo [ver Estudios clínicos (12)]. La edad promedio fue 62,5años (rango: 40 a 86años), 45% tenían 65años o más, 9% tenían 75 años o más, 25% mujeres, 85% blancos, 2% negros y 10% asiáticos; 8% identificados como etnicidad hispana. Los pacientes fueron expuestos a REPATHA o placebo por una mediana de 24,8meses; 91% de los pacientes estuvo expuesto por ≥ 12 meses, 54% estuvo expuesto por ≥ 24 meses y 5% estuvo expuesto por ≥ 36 meses.

El perfil de seguridad de REPATHA en este estudio fue generalmente consistente con el perfil de seguridad descrito anteriormente en los estudios controlados de 12 y 52 semanas que incluyeron pacientes con hiperlipidemia primaria. Las reacciones adversas frecuentes (>5% de los pacientes tratados con REPATHA y ocurriendo con mayor frecuencia que con placebo) incluyeron diabetes mellitus (8,8% REPATHA, 8,2% placebo), nasofaringitis (7,8% REPATHA, 7,4% placebo), e infección en las vías respiratorias altas (5,1% REPATHA, 4,8% placebo).

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes tratados con REPATHA comparados con 7,7% en los pacientes que recibieron placebo.

Entre los 16.676 pacientes sin diabetes mellitus en la línea de base, la incidencia de diabetes mellitus de inicio reciente durante el estudio fue 8,1% en los pacientes tratados con REPATHA comparados con 7,7% en los pacientes que recibieron placebo.

Reacciones adversas en pacientes con HoFH

En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de 12semanas, de 49 pacientes con HoFH, 33 pacientes recibieron 420mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes. La edad promedio fue 31años (rango: 13 a 57años), 49% eran mujeres, 90% blancos, 4% asiáticos y 6% de otras razas. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos dos (6,1%) de los pacientes tratados con REPATHA y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo, incluyeron:

- Infección en las vías respiratorias altas (9,1% versus 6,3%)
- Influenza (9,1% versus 0%)

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Gastroenteritis (6,1% versus 0%)
- Nasofaringitis (6,1% versus 0%)

En un estudio de extensión multicéntrico, abierto, de 5 años, 106 pacientes con HoFH, incluidos 14 pacientes pediátricos, recibieron 420mg de REPATHA vía subcutánea una vez al mes o cada 2 semanas. La edad promedio fue 34 años (rango: 13 a 68 años), 51% eran mujeres, 80% blancos, 12% asiáticos, 1% nativos americanos y 7% de otras razas; 5% identificados como etnicidad latina o hispana. No se observaron nuevas reacciones adversas durante el estudio de extensión abierta.

Inmunogenicidad

Como es el caso con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por muchos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el tiempo de recolección de las muestras, medicamentos concomitantes y enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a REPATHA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o a otros medicamentos puede ser mal interpretada.

Se ha evaluado la inmunogenicidad de REPATHA utilizando inmunoanálisis de detección por electroquimioluminiscencia en puente para detección de anticuerpos de unión anti-fármaco. Se realizó un ensayo biológico in vitro para detección de anticuerpos neutralizantes en los pacientes con resultados séricos positivos en el inmunoanálisis de detección.

En estudios clínicos agrupados controlados con placebo y con activo, 0,3% (48 de 17.992) de los pacientes adultos tratados con al menos una dosis de REPATHA tuvieron pruebas positivas para el desarrollo de anticuerpos de unión. Los pacientes con resultados séricos positivos para anticuerpos de unión fueron evaluados posteriormente y ningún paciente tuvo pruebas positivas para la presencia de anticuerpos neutralizantes.

No se detectó desarrollo de anticuerpos anti-evolocumab en ensayos clínicos de pacientes pediátricos tratados con REPATHA.

La presencia de anticuerpos de unión anti-fármaco no afectó el perfil farmacocinético, la respuesta clínica o la seguridad de REPATHA.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de REPATHA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con confiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

- Reacciones de hipersensibilidad: Angioedema
- Enfermedad similar a la influenza.

Interacciones:

Estudios de interacción medicamentosa

En pacientes adultos coadministrados con un régimen de estatinas de alta intensidad se observó una disminución de aproximadamente 20% en la Cmax y el AUC de evolocumab. Esta diferencia no es clínicamente significativa.

Vía de administración: subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y forma de administración

Antes de iniciar el tratamiento con evolocumab, se deben excluir las causas secundarias de la hiperlipidemia o dislipidemia mixta (p. ej., el síndrome nefrótico y el hipotiroidismo).

Posología

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida en adultos

La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta (incluyendo hipercolesterolemia familiar heterocigótica)

Adultos y pacientes pediátricos (a partir de 10 años)

La dosis recomendada de evolocumab es de 140 mg cada dos semanas o 420 mg una vez al mes; ambas dosis son clínicamente equivalentes.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y pacientes pediátricos a partir de 10 años

La dosis inicial recomendada es de 420 mg una vez al mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la administración se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve; ver sección 4.4 para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Repatha en pacientes pediátricos menores de 10 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica (HFHe) o hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo), ni en pacientes pediátricos con otros tipos de hiperlipidemias.

Forma de administración

Vía subcutánea.

Evolocumab se debe administrar mediante inyección subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Se deben alternar las zonas de inyección y descartar aquellas donde la piel presente dolor a la palpación, esté amoratada, enrojecida o dura.

Evolocumab no se debe administrar por vía intravenosa ni intramuscular.

Repatha 140 mg solución inyectable en jeringa prellenada

La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única jeringa prellenada.

La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres jeringas prellenadas administradas de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha 140 mg solución inyectable en pluma prellenada

La dosis de 140 mg se debe administrar utilizando una única pluma prellenada.

La dosis de 420 mg se debe administrar utilizando tres plumas prellenadas administradas de forma consecutiva dentro de un intervalo de 30 minutos.

Repatha está pensado para que el paciente se lo autoadministre después de recibir una formación adecuada. La administración de evolocumab también puede realizarla una persona que haya sido formada para administrar el medicamento.

Para un solo uso.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 8.2.4.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 10,0 del producto Repatha® 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 EMOCLLOT 500 U.I.

Expediente : 64094
Radicado : 20221064284 / 20241069152
Fecha : 20/03/2024
Interesado : KEDRION S.P.A.

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación del plasma humano: 50UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hemofilia A en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024000213 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221064284 y 20241069152 se presenta respuesta al Auto No. 2024000213 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, Factor VIII de Coagulación del plasma humano en polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (Emoclo®t 500 UI) vial por 500 U.I. En el mencionado Auto se recomendó incluir información sobre seguridad viral, a lo cual el interesado se acoge.

Por lo anterior la Sala recomienda la aprobación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia así:

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación del plasma humano: 500 U.I.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hemofilia A en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

Si ocurren estos síntomas, los pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico.

En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Eventos cardiovasculares

Si tiene factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Niños

No están disponibles datos específicos para población pediátrica

Reacciones adversas:

Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Emoclot puede causar efectos indeseables, aunque no siempre se presentan a todos los pacientes.

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) han sido observadas con poca frecuencia, y pueden en algunos casos éstas reacciones progresar a anafilaxia aguda (incluyendo shock).

En ocasiones raras se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.

De acuerdo con las instrucciones contenidas en el inserto, reduce el riesgo de efectos colaterales. Si algunos de los efectos colaterales se empeoran o si el paciente observa algún efecto colateral no incluido en este inserto, consulte al médico (o Farmacéutico).

Interacciones:

Otros medicamentos y EMOCLLOT

Informe a su médico (o Farmacéutico) si usted recientemente ha tomado otra medicina, incluyendo los medicamentos obtenidos sin fórmula médica.

No se conocen interacciones de productos de Factor VIII de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del Factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de Factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con la norma actual 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 en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del Factor VIII en el plasma).

Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de 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 una UI de Factor VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del Factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso del cuerpo (Kg) x elevación de Factor VIII deseado (%) (UI/dl)
x recíproco de recuperación observada.

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.

Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de Factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del Factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al Factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.

a. Creo que vale la pena que incluya

Grado de la hemorragia / Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (%)	Frecuencia de dosificación (horas) / Duración de la terapia (días)
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis precoz, sangrado muscular u oral	20 – 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta curación.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital	60 – 100	Repetir cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<u>Cirugía</u>		
<i>Cirugía menor</i> incluyendo extracciones dentales	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
<i>Cirugía mayor</i>	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60%.

i.

Profilaxis

Para profilaxis por largo tiempo contra hemorragia en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas.

Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de Factor VIII esperados o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar si está presente un inhibidor de Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con Factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Utilización en niños

La seguridad y eficacia de Emoclot en niños menores de 12 años aún no se ha establecido. Para adolescentes (12-18 años) la posología para cada indicación es de acuerdo al peso corporal.

125 niños menores de 6 años sin inhibidores, sin exposición previa o con una exposición mínima al FVIII, han sido tratados con FVIII derivado del plasma en el marco de un estudio controlado y aleatorio (SIPPET), cuyo objetivo es evaluar la incidencia de inhibidores entre los pacientes tratados con factor VIII derivado del plasma o recombinante. 61 pacientes de los 125 mencionados han sido tratados con EMOCLOT según un régimen de profilaxis o a

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

petición. En concreto, 34 pacientes de 61 recibieron un tratamiento a demanda, 5 profilaxis estándar (3 infusiones/semana), 15 profilaxis modificada (2 infusiones/semana) y 7 combinaciones diferentes de regímenes de tratamiento.

Un análisis post hoc, destinado a evaluar la tasa de sangrado anualizada (ABR) sólo en pacientes tratados con EMOCLLOT, registró una ABR de 4.2 (342 episodios) en pacientes que seguían un régimen a demanda, 7.5 (25 episodios) en pacientes que seguían una profilaxis estándar (para un total de 25 episodios de sangrado registrados en este grupo, 24 ocurrieron en 1 paciente; excluyendo a este paciente del análisis, la TBA disminuyó a 0.24), 5.8 (92 episodios) en pacientes que seguían una profilaxis modificada y 5.9 (60 episodios) en pacientes tratados con diferentes combinaciones de regímenes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,1 del producto EMOCLLOT 500 U.I. 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.

Sin embargo, si se requiere realizar una actualización de la información del PGR se debe acoger a la Resolución 213 de 2022.

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 EMOCLLOT 1000 U.I.

Expediente : 64092
Radicado : 20221073100 / 20241157624
Fecha : 25/06/2024
Interesado : KEDRION S.P.A.

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación del plasma humano: 100UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Indicaciones:

Tratamiento de la hemofilia A en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006327 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221064284 y 20241069152 se presenta respuesta al Auto No. 2024000213 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.13, Factor VIII de Coagulación del plasma humano en polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable (Emoclo®t 500 UI) vial por 500 U.I. En el mencionado Auto se recomendó incluir información sobre seguridad viral, a lo cual el interesado se acoge.

Por lo anterior la Sala recomienda la aprobación de la evaluación farmacológica del producto de la referencia así:

Composición: Cada vial contiene Factor VIII de Coagulación del plasma humano: 100UI

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de la hemofilia A en la que esté demostrada una deficiencia de la actividad del factor VIII

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Los pacientes deben ser informados de los signos iniciales de reacciones de hipersensibilidad incluyendo habón urticarial, urticaria generalizada, malestar torácico, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

Si ocurren estos síntomas, los pacientes deben ser informados para que suspendan el uso del producto inmediatamente y acudan a su médico.

En caso de shock, las normas médicas actuales para tratamiento de shock se deben observar.

Inhibidores

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII es una complicación conocida en el manejo de personas con hemofilia A. Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad pro-coagulante del Factor VIII, que son cuantificados en unidades Bethesda (BU) por ml de plasma, utilizando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores guarda correlación con la exposición al Factor VIII antihemofílico, este riesgo está siendo más alto dentro de los primeros 50 días de exposición, pero continúa durante toda la vida, aunque el riesgo es poco común. Los pacientes tratados con el Factor VIII de coagulación de plasma humano deben monitorearse cuidadosamente en cuanto al desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas apropiadas y exámenes de laboratorio.

Eventos cardiovasculares

Si tiene factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Niños

No están disponibles datos específicos para población pediátrica

Reacciones adversas:

Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, Emoclot puede causar efectos indeseables, aunque no siempre se presentan a todos los pacientes.

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y pinchazos en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefaleas, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, malestar torácico, parestesia, vómitos, sibilancia) han sido observadas con poca frecuencia, y pueden en algunos casos éstas reacciones progresar a anafilaxia aguda (incluyendo shock).

En ocasiones raras se ha observado fiebre. Los pacientes con hemofilia A, pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el Factor VIII. Si ocurren estos inhibidores, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos, se recomienda que se acuda a un centro especializado de hemofilia.

De acuerdo con las instrucciones contenidas en el inserto, reduce el riesgo de efectos colaterales. Si algunos de los efectos colaterales se empeoran o si el paciente observa algún efecto colateral no incluido en este inserto, consulte al médico (o Farmacéutico).

Interacciones:

Otros medicamentos y EMOCLLOT

Informe a su médico (o Farmacéutico) si usted recientemente ha tomado otra medicina, incluyendo los medicamentos obtenidos sin fórmula médica.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

No se conocen interacciones de productos de Factor VIII de coagulación de plasma humano con otros medicamentos.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de hemofilia.

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia del Factor VIII, del lugar y del grado de la hemorragia y de la condición clínica del paciente.

El número de unidades de Factor VIII administrados se expresa en unidades internacionales (UI) que se relacionan con la norma actual 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 en Unidades Internacionales (en relación con el estándar internacional del Factor VIII en el plasma).

Una unidad internacional de actividad del Factor VIII es equivalente a la de 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 una UI de Factor VIII por Kg. de peso corporal eleva la actividad del Factor VIII del plasma en 1.5% a 2% de la actividad normal.

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso del cuerpo (Kg)} \times \text{elevación de Factor VIII deseado (\%)} \text{ (UI/dl)} \\ \times \text{recíproco de recuperación observada.}$$

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración siempre debe ser orientada según la efectividad clínica en el caso individual.

Durante el curso del tratamiento se aconseja la determinación apropiada de los niveles de Factor VIII para ser administrados y la frecuencia de las infusiones repetidas. En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, en particular, es indispensable realizar monitoreo de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (Actividad del Factor VIII del plasma). Los pacientes individuales pueden variar en cuanto a la respuesta al Factor VIII, logrando niveles diferentes de recuperación in vivo, y demostrando diferentes periodos promedios de eliminación.

a. Creo que vale la pena que incluya

Grado de la hemorragia / Tipo de cirugía	Nivel de factor VIII requerido (%)	Frecuencia de dosificación (horas) / Duración de la terapia (días)
<u>Hemorragia</u>		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular u oral	20 – 40	Repetir cada 12 - 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se haya resuelto, en función del dolor, o hasta curación.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repetir cada 12 - 24 horas durante 3 - 4 días o más, hasta que el dolor y la discapacidad aguda se hayan resuelto.
Hemorragias con riesgo vital	60 – 100	Repetir cada 8 - 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<u>Cirugía</u>		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día hasta curación.
Cirugía mayor	80 - 100 (pre- y postoperatorio)	Repetir cada 8 - 24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 60%.

ii.

Profilaxis

Para profilaxis por largo tiempo contra hemorragia en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son de 20 a 40 UI de Factor VIII por Kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes más jóvenes, pueden requerirse intervalos de dosis más cortos, o dosis más altas.

Los pacientes deben ser monitoreados, en cuanto al desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Si no se alcanzan los niveles de actividades de Factor VIII esperados o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar si está presente un inhibidor de Factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con Factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe ser orientada por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Utilización en niños

La seguridad y eficacia de Emoclot en niños menores de 12 años aún no se ha establecido. Para adolescentes (12-18 años) la posología para cada indicación es de acuerdo al peso corporal.

125 niños menores de 6 años sin inhibidores, sin exposición previa o con una exposición mínima al FVIII, han sido tratados con FVIII derivado del plasma en el marco de un estudio controlado y aleatorio (SIPPET), cuyo objetivo es evaluar la incidencia de inhibidores entre los pacientes tratados con factor VIII derivado del plasma o recombinante. 61 pacientes de los 125 mencionados han sido tratados con EMOCLLOT según un régimen de profilaxis o a petición. En concreto, 34 pacientes de 61 recibieron un tratamiento a demanda, 5 profilaxis estándar (3 infusiones/semana), 15 profilaxis modificada (2 infusiones/semana) y 7 combinaciones diferentes de regímenes de tratamiento.

Un análisis post hoc, destinado a evaluar la tasa de sangrado anualizada (ABR) sólo en pacientes tratados con EMOCLLOT, registró una ABR de 4.2 (342 episodios) en pacientes que seguían un régimen a demanda, 7.5 (25 episodios) en pacientes que seguían una profilaxis estándar (para un total de 25 episodios de sangrado registrados en este grupo, 24 ocurrieron en 1 paciente; excluyendo a este paciente del análisis, la TBA disminuyó a 0.24), 5.8 (92 episodios) en pacientes que seguían una profilaxis modificada y 5.9 (60 episodios) en pacientes tratados con diferentes combinaciones de regímenes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda ajustar el inserto al presente concepto.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,1 del producto EMOCLLOT 500 U.I. 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.

Sin embargo, si se requiere realizar una actualización de la información del PGR se debe acoger a la Resolución 213 de 2022.

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.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

3.6.10 XULTOPHY® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20090556
Radicado : 20221073560 / 20231186399
Fecha : 14/07/2023
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Un mL de solución contiene 100 unidades de Insulina degludec y 3.6 mg de Liraglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones:

Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2023003323 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.10, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2023003323 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.10 con el fin de continuar con el proceso de actualización del Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Analizada la información, se concluye que el interesado se acoge a las modificaciones solicitadas por la sala y cambia la indicación. En consecuencia, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:

Un mL de solución contiene 100 unidades de Insulina degludec y 3.6 mg de Liraglutida.

Forma farmacéutica: Solución para inyección.

Indicaciones:

Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones:

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Hipersensibilidad a cualquiera de los principios activos, a ambos o a cualquiera de los excipientes listados en Lista de excipientes.

Xultophy® no debe ser usado durante el embarazo y lactancia.

Precauciones y advertencias:

Xultophy® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Cuando Xultophy® se usa en combinación con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir un cambio en la dosis Xultophy®. Los pacientes cuyo control glucémico mejora sustancialmente (p.ej. por medio de una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia (vea Reacciones adversas) y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Xultophy® o cualquier insulina, no debe ser usado durante episodios de hipoglucemia.

Hiper glucemia

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiper glucemia y potencialmente coma cetoacidótico. En caso de que se interrumpa el tratamiento con Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiper glucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequead, enrojecimiento de la piel, resequead en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa. Los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los pacientes deben ser instruidos en la realización de la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo 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

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó 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.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastornos Oculares

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos

La administración de Xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra insulina degludec y /o liraglutida. En raros casos, la presencia de dichos anticuerpos puede necesitar de un ajuste de la dosis de Xultophy® para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos contra insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra liraglutida después del tratamiento con Xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy®.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas de los receptores de GLP-1. Deberá informarse a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Xultophy®; en caso de que se confirme la presencia de pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Xultophy®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí sola no es un factor predictivo de pancreatitis aguda.

Eventos adversos tiroideos

Se han registrado eventos adversos tiroideos, tales como bocio, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluida liraglutida y, en particular, en pacientes con

enfermedad tiroidea preexistente. Por consiguiente, Xultophy® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Riesgo de tumores de la célula C de la tiroides.

Liraglutida, uno de los componentes de Xultophy®, causó tumores de la célula C de la tiroides dependiendo de la dosis y duración del tratamiento en exposiciones clínicas relevantes en ambos géneros de ratas y ratones. Se desconoce si Liraglutida causa tumores de las células C de la tiroides, incluyendo el carcinoma medular de tiroides (MTC) en humanos. Ya que la relevancia en humanos no puede de ser descartada por los estudios clínicos y no clínicos, Xultophy® debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética

No existe experiencia con Xultophy® en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. Por lo tanto, Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®. Los pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de errores medicación

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a Xultophy® de dosis de insulina basal de <20 y >50 unidades.

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Xultophy® no está recomendado para estos pacientes

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En el programa de desarrollo clínico, Xultophy® no mostró aumentar la incidencia de reacciones adversas específicas en comparación con los dos monocomponentes: insulina degludec y liraglutida.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Xultophy® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales.

Reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación, se indican las reacciones adversas asociadas a Xultophy®, según el sistema de clasificación de órgano y la frecuencia.

Las categorías de la frecuencia se definieron como: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) y desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 3

Sistema órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Urticaria
	Poco común	Hipersensibilidad
	Desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Hipoglucemia
	Común	Disminución del apetito
	Poco común	Deshidratación
Trastornos gastrointestinales	Común	Náusea, Diarrea, Vómito, Estreñimiento, Dispepsia, Gastritis, Dolor abdominal, Reflujo gastroesofágico, Distensión abdominal
	Poco común	Eructos, flatulencia
	Desconocida	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis necrotizante)
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Colelitiasis
	Poco común	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Sarpullido
	Poco común	Prurito
	Rara	Lipodistrofia adquirida
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común	Fatiga
	Desconocida	Edema periférico (inducido por insulina)
Investigación	Común	Aumento de lipasa
	Común	Aumento de amilasa
	Poco común	Aumento del ritmo cardíaco

Reacciones adversas al medicamento de fuentes de posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas asociadas con Xultophy® enumeradas a continuación, se basan en datos de fuentes posteriores a la comercialización y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos, aparatos y sistemas.

Tabla 2 Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Acta No. 24 de 2024 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa Medicamentosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Amiloidosis cutánea

Descripción de las reacciones adversas esperadas

Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte. Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones alérgicas

Con Xultophy® se registraron reacciones alérgicas (manifestadas con signos y síntomas como urticaria, erupción, prurito y/o inflamación en el rostro). Se registraron pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema durante el uso comercial de liraglutida. Las reacciones anafilácticas son potencialmente mortales.

Reacciones adversas gastrointestinales

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, eructos, flatulencia y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área de inyección indicada, puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Aumento del ritmo cardíaco

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos más por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. En el estudio LEADER, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®) causado por el aumento en la frecuencia cardíaca.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

No se han realizado estudios de interacciones con Xultophy®.

Diferentes sustancias afectan el metabolismo de la glucosa y pueden requerir un ajuste de la dosis de Xultophy®.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de Xultophy®: Antidiabéticos, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), beta-bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), los salicilatos, los esteroides anabólicos y las sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar la necesidad de Xultophy®:

Los anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona del crecimiento y danazol.

Los beta-bloqueadores pueden enmascarar los síntomas de la hipoglucemia. Octreotida/lanreotida pueden aumentar o disminuir la necesidad de Xultophy®. El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de Xultophy®.

Interacciones farmacocinéticas

Evaluación in vitro de las interacciones farmacológicas

La liraglutida ha demostrado un muy bajo potencial de estar implicada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas.

Evaluación in vivo de las interacciones farmacológicas

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo en la absorción.

Warfarina y otros derivados de la cumarina

No se han realizado estudios de interacción. No se puede excluir una interacción clínicamente relevante con principios activos con baja solubilidad o con un estrecho índice terapéutico como la warfarina. Al iniciar el tratamiento con Xultophy® en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un monitoreo más frecuente del IIN (Índice Internacional Normalizado).

Paracetamol (Acetaminofén)

Liraglutida no altera la exposición general de paracetamol después de una sola dosis de 1,000 mg. La Cmáx de paracetamol disminuyó 31% y el tmáx promedio se retrasó hasta 15 min. No se requiere ajuste de la dosis con el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina

Liraglutida no altera la exposición general de atorvastatina en un grado clínicamente relevante después de la administración de una sola dosis de atorvastatina 40 mg. Por lo tanto no se requiere un ajuste de la dosis cuando se administra liraglutida. La Cmáx de atorvastatina disminuyó 38% y el tmáx promedio se retrasó de 1 h a 3 h con liraglutida.

Griseofulvina

Liraglutida no alteró la exposición general de griseofulvina después de la administración de una sola dosis de griseofulvina 500 mg. La Cmáx de griseofulvina aumentó 37% mientras que el tmáx promedio no cambió. No se requieren ajustes de la dosis de griseofulvina y otros compuestos de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina

La administración de una sola dosis de digoxina 1 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC de 16%; la Cmáx disminuyó 31%. El tiempo promedio de digoxina a la concentración máxima se retrasó (tmáx) de 1 h a 1.5 h. No se requiere un ajuste de la dosis de digoxina basados en estos resultados.

Lisinopril

La administración de una sola dosis de lisinopril 20 mg con liraglutida resultó en una disminución del ABC del lisinopril en un 15%; Cmáx disminuyó 27%. El tmáx promedio de lisinopril se retrasó de 6 h a 8 h con liraglutida. No se requiere un ajuste de la dosis de lisinopril basados en estos resultados.

Anticonceptivos orales

Liraglutida redujo la Cmáx de etinilestradiol y 191evonorgestrel un 12 y 13%, respectivamente, después de la administración de una sola dosis de un anticonceptivo oral. La Tmax fue 1.5 h posterior con liraglutida para ambos compuestos. No se presentó ningún efecto clínicamente relevante sobre la exposición general bien sea de etinilestradiol o 191evonorgestrel. Por lo tanto, se anticipa que el efecto anticonceptivo no se verá afectado por la coadministración de liraglutida.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día.

Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos productos de insulina es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma pre-llenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en una inyección en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea.

Cambio desde un agonista del receptor GLP-1

Se debe suspender el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®. La dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) al cambiar desde un agonista del receptor GLP-1. No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Si se cambia desde un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada (p. ej. administración de una vez por semana) se debe tomar en consideración la acción prolongada. El tratamiento con Xultophy® debe iniciarse en el momento en el que la siguiente dosis del agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada se hubiese administrado. Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio y en las semanas posteriores.

Transferencia desde cualquier insulina

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®, se debe interrumpir el tratamiento con insulina. Al realizar una transferencia desde una terapia con insulina, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este.

Método de administración

Xultophy® se debe administrar únicamente por vía subcutánea. Xultophy® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Xultophy® se administra por vía subcutánea mediante una inyección en el muslo, en la parte superior del brazo o en el abdomen. Siempre se debe rotar el sitio de inyección dentro de una misma región con el fin de reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea.

Omisión de dosis

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día. Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Población pediátrica

Xultophy® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se han llevado a cabo estudios con Xultophy® en pacientes menores de 18 años de edad.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad): Xultophy® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Cuando Xultophy® se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual. Xultophy® no puede ser recomendado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Cuando se usa Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática, se debe intensificar el control de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Uso institucional

Norma farmacológica: 8.2.3.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión CCDS v15 y la información para prescribir CCDS v15 allegado mediante Radicado No. 20221073560.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 9,0 del producto Xultophy se considera que:

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

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

3.6.11 EPIPROT

Expediente : 20022626
Radicado : 20221071560 / 20241164665
Fecha : 03/07/2023
Interesado : Praxis Pharmaceutical Colombia LTDA.

Composición:

Cada vial contiene Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante FCE-HR 75 mcg

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Coadyuvante en procesos de regeneración epidérmica en úlceras de la piel, úlceras de origen vascular y úlcera de pie diabético en estadios 3 y 4 de la clasificación de Wagner con un área superior a 1 cm².

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006325 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de actualización de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado en respuesta a los requerimientos emitidos en el Acta No. 14 de 2022, SEMNNIMB numeral 3.6.7., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar por aspectos de calidad que se detallarán en el acto administrativo.

3.6.12 IMMUNINE® 600 U.I. CONCENTRADO DE FACTOR IX

Expediente : 19913650
Radicado : 20221070793 / 20241105662
Fecha : 30/04/2023
Interesado : BAXALTA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada vial contiene Factor IX de coagulación Humana 600 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

IMMUNINE es usado para el tratamiento y profilaxis de la hemorragia asociada con la deficiencia congénita o adquirida del factor IX de coagulación, en pacientes con hemofilia tipo B.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024002862 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de actualización de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241105662 se solicita evaluación respuesta al Auto 2024002862 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, Factor IX de coagulación humana 600 IU polvo liofilizado para reconstituir (Immunine®) Así mismo, solicita aprobación Inserto allegado mediante Radicado No. 20221070793.

El interesado allega el formato de solicitud corregido para indicar que el producto objeto de evaluación es un derivado de plasma.

Dado que el interesado dio respuesta satisfactoria a los requerimientos, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con fines de modificación por cambios normativos, con la siguiente información:

Composición: Cada vial contiene Factor IX de coagulación Humana 600 IU

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

IMMUNINE es usado para el tratamiento y profilaxis de la hemorragia asociada con la deficiencia congénita o adquirida del factor IX de coagulación, en pacientes con hemofilia tipo B.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes immunine; coagulación intravascular diseminada (coagulación intravascular diseminada (CID) y/o hiperfibrinólisis.

Alergia conocida a la heparina o antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina. Tras el tratamiento apropiado de estas condiciones, IMMUNINE debe ser usado únicamente en caso de hemorragias que amenacen la vida.

Precauciones y advertencias:

No use IMMUNINE si usted es hipersensible (alérgico) al factor ix de coagulación humano o a cualquier otro ingrediente de IMMUNINE. Si existe riesgo de coagulación intravascular diseminada (CID) o hiperfibrinólisis. La coagulación intravascular diseminada (cid) es una condición que amenaza la vida, en. La cual ocurre una excesiva coagulación de la sangre y una pronunciada formación de coágulos en los vasos sanguíneos, generando subsecuentemente el consumo de los factores de coagulación en todo el cuerpo. La hiperfibrinólisis se presenta cuando la coagulación es reducida debido a la degradación de la fibrina, una sustancia importante para la coagulación. Si se tiene conocimiento de alergia a la heparina o historial de trombocitopenia inducida por heparina. La trombocitopenia inducida por heparina, es un descenso anormal en el número de células sanguíneas involucradas en la formación del coágulo sanguíneo, el cual es causado por la administración de heparina.

Pacientes con trombosis o con factores de riesgo de fenómenos tromboembólicos, enfermedad arterial coronaria, enfermedades hepáticas. Pacientes en periodos post-operatorios y neonatos. Tras el tratamiento apropiado de estas condiciones, IMMUNINE debe ser usado solamente en caso de hemorragias que amenacen la vida. Si usted olvida usar IMMUNINE, no administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada; administre de inmediato la dosis olvidada y continúe en los intervalos regulares, siguiendo las indicaciones de su médico. No se han reportado síntomas debido a una sobredosis con factor IX. Cualquier pregunta adicional sobre el uso de este producto, consulte con su médico o farmacéutico.

Hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con IMMUNINE.

El producto contiene trazas de proteínas humanas además del factor IX.

Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, se les debe recomendar a los pacientes que dejen inmediatamente de utilizar el producto y se pongan en contacto con su médico. Se debe informar a los pacientes o a sus cuidadores de los signos inicial es de las

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

reacciones de hipersensibilidad incluyendo urticaria local, urticaria generalizada, opresión del pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. En caso de shock, se deben aplicar las medidas estándar actualmente válidas para su tratamiento.

Inhibidores

Tras el tratamiento repetido con productos del factor IX de coagulación humano, debe monitorizarse a los pacientes frente al desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores), que deben cuantificarse en Unidades Bethesda (UB) mediante un test biológico adecuado.

Si los niveles de actividad plasmática de factor IX esperados no se logran, o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, se debe de realizar un análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor IX. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia con factor IX puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El manejo de estos pacientes debe estar controlado por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia y, por tanto, se debe contactar con un centro especializado en hemofilia.

En la bibliografía existen notificaciones que muestran una correlación entre la existencia de inhibidores del factor IX y reacciones alérgicas. Por tanto, en los pacientes que hayan padecido reacciones alérgicas debe evaluarse la presencia de un inhibidor. Debe tenerse en cuenta que los pacientes con inhibidores del factor IX pueden presentar un mayor riesgo de reacción anafiláctica si se les vuelve a administrar factor IX en el futuro.

Dado el riesgo de reacciones alérgicas con productos de factor IX, la administración inicial de factor IX debe realizarse, a juicio del médico encargado del tratamiento, bajo observación médica en la que puedan proporcionarse los cuidados médicos adecuados frente a las reacciones alérgicas.

Tromboembolismo, CID, fibrinólisis

Dado que el uso de concentrados de complejo de factor IX se ha asociado históricamente con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, el riesgo es mayor con preparados de poca pureza, el uso de productos que contienen factor IX, puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID).

Dado el riesgo potencial de complicaciones trombóticas, al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, trombofilia, estados de hipercoagulabilidad, angina de pecho, enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio, post-cirugía, prematuros o recién nacidos o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o CID, se debe iniciar una vigilancia clínica frente a signos trombóticos iniciales y de coagulopatía de consumo, mediante ensayos biológicos adecuados. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con IMMUNINE debe sopesarse frente al riesgo de estas complicaciones.

En pacientes con sospecha de DIC, la terapia de sustitución con IMMUNINE se debe interrumpir inmediatamente.

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Seguridad viral.

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos se toman medidas estándar como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se refiere a virus y agentes infecciosos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B y virus de la hepatitis C y para el virus no envuelto de la hepatitis A.

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a otros virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para personas cuyo sistema inmune está deprimido o en pacientes que tiene algún tipo de anemia (por ejemplo, la anemia drepanocítica o anemia hemolítica).

En pacientes que reciben de forma regular o repetida concentrados de factor IX obtenidos de plasma humano, debe considerarse su posible vacunación frente a la hepatitis A y B

Reacciones adversas:

Como todos los medicamentos, IMMUNINE puede tener efectos adversos, aunque no todas las personas los presenten. Si alguno de los efectos adversos se hace grave o si usted nota cualquier efecto adverso no listado en este inserto, por favor comuníquelo a su médico o farmacéutico.

Muy común: puede afectar a más de 1 de cada 10 personas

Común: puede afectar a 1 de cada 10 personas

Poco común: puede afectar a 1 de cada 100 personas

Raras: puede afectar a 1 de cada 1000 personas

Muy rara: puede afectar a 1 de cada 10.000 personas

No conocida: la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Los siguientes eventos adversos se observaron a partir de estudios clínicos, al igual que en el marco de monitoreo, tras la introducción en el mercado

Efectos adversos con frecuencia poco común

- irritación de la garganta y dolor de garganta y tos (seca)
- erupción cutánea y picor (prurito)
- fiebre (pirexia)

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Base de Datos, clasificación de órganos del sistema MEDRA	Reacción adversa
TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO	Desarrollo de inhibidores
	Coagulación Intravascular Diseminada (CID)
	Reacción alérgica
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO	Reacción anafiláctica
	Angioedema
	Urticaria localizada ocurrida con inhibidores

GICO	Enfermedad del Plasma
	Reacción de hipersensibilidad
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO	Dolor de Cabeza
	Inquietud cansancio
	Hormigueo
TRASTORNOS CARDIACOS	Infarto de miocardio
	Taquicardia
TRASTORNOS VASCULARES	Hipotensión
	Episodios tromboembólicos
	Embolia pulmonar
	Trombosis venosa
	Enrojecimiento
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, DEL TÓRAX Y DEL MEDIASTINO	Sibilancias
	Disnea
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES	Nauseas
	Vómito
TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO	
	Urticaria
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS	Síndrome nefrótico
	Escalofríos

El siguiente evento adverso ha sido observado con productos de la misma categoría:

Sensación anormal o reducida (Parestesia)

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

En caso de que usted experimente un efecto indeseable que en su opinión ha sido provocado o agravado por el uso de este medicamento, comuníquese a su médico o farmacéutico y solicite que sea reportado a la autoridad sanitaria.

Interacciones:

No se conocen interacciones de IMMUNINE con otros medicamentos

Vía de administración: intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis para la profilaxis de sangrados.

Si usted usa IMMUNINE para prevenir hemorragias (profilaxis), la dosis usual está entre 20-40 UI (UI = Unidad Internacional) de Factor IX por Kg de peso corporal en un intervalo de 3 a 4 días. En algunos casos se pueden requerir intervalos de dosis más cortos o de dosis más altas, especialmente en pacientes jóvenes.

Dosis para tratamiento de sangrados

Si usted usa IMMUNINE para el tratamiento de hemorragias, su médico calculará la dosis apropiada para usted, usando la siguiente fórmula

Mayores de 12 años

UI Requeridas = $\text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de Factor IX (\% normal o UI/dl)} \times 1.1$

Uso en niños

No, existe información suficiente para el uso de IMMUNINE en niños menores de 6años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Norma farmacológica: 17.5.0.0.N10

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto allegado mediante Radicado No. 20221070793.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3,0 del producto Immunine 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

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.6.13. MENVEO®

Expediente : 20018959
Radicado : 20221071543 / 20241164699
Fecha : 03/07/2024
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna reconstituida (vial + vial) contiene:

Oligosacarido Meningococico grupo A 10 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 16.7 a 33.3 µg.
Oligosacarido meningococico grupo C 5 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 7.1 a 12.5 µg.
Oligosacarido meningocócico grupo W-135 5 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 3.3 a 8.3 µg.
Oligosacarido meningococico grupo Y 5µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 5.6 a10.0 µg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Menveo está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de la *Neisseria meningitidis*.

El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024007072 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de actualización de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024007072 emitido mediante Acta No.14 de 2022 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos y continuar con el proceso de actualización de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con fines de modificación por cambios normativos, con la siguiente información:

Composición: Cada dosis de 0,5 ml de la vacuna reconstituida (vial + vial) contiene:

Oligosacarido Meningococico grupo A 10 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 16.7 a 33.3 µg.

Oligosacarido meningococico grupo C 5 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 7.1 a 12.5 µg.

Oligosacarido meningocócico grupo W-135 5 µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 3.3 a 8.3 µg.

Oligosacarido meningococico grupo Y 5µg conjugado con proteína CRM197 de *Corynebacterium diphtheriae* 5.6 a10.0 µg.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado y solvente para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Menveo está indicado en la inmunización activa de niños (desde los 2 meses de edad), adolescentes y adultos, para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de la *Neisseria meningitidis*.

El uso de esta vacuna debe realizarse conforme con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquier excipiente de la vacuna, incluyendo el toxoide diftérico (CRM197).

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe tener disponible de inmediato el tratamiento y supervisión médica apropiada en el raro caso de presentarse un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Al igual que con otras vacunas, la vacunación con Menveo debe posponerse en individuos que sufren de una enfermedad febril aguda grave. La presencia de una infección menor no es una contraindicación.

Pueden ocurrir reacciones relacionadas con ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja (ver Reacciones

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adversas). Es importante que se encuentren disponibles los procedimientos para evitar las lesiones por desmayos.

No administrar la vacuna por vía intravascular, subcutánea ni intradérmica.

Menveo no protegerá contra enfermedades causadas por algún otro serogrupo de *N.meningitidis* no incluido en la vacuna.

Al igual que sucede con cualquier vacuna, puede que no se produzca una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

En personas inmunocomprometidas, es posible que la vacuna no produzca una respuesta adecuada de anticuerpos protectores. Menveo no ha sido evaluado en individuos inmunocomprometidos.

Individuos con infección por VIH, deficiencias del complemento e individuos con asplenia funcional o anatómica pueden no lograr una respuesta inmune a las vacunas meningocócicas conjugadas de los grupos A, C, W-135 e Y.

Las personas que reciben tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) siguen teniendo un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por los grupos A, C, W-135 e Y de *Neisseria meningitidis*, incluso después de la vacunación con Menveo.

Menveo no ha sido evaluado en personas con trombocitopenia, trastornos hemorrágicos o que estén recibiendo terapia anticoagulante, debido al riesgo de hematoma. La relación riesgo-beneficio para las personas en riesgo de hematoma después de una inyección intramuscular debe ser evaluada por profesionales de la salud.

Síndrome de Guillain-Barre (GBS):

Se ha informado que el síndrome de Guillain-Barre (GBS) tiene una relación temporal después de la administración de otra vacuna conjugada con polisacárido meningocócico. La decisión de administrar Menveo a sujetos con un historial conocido de Síndrome de Guillain-Barre debe tener en cuenta los posibles beneficios y riesgos.

Embarazo y lactancia

Fertilidad

Los estudios en animales indican que Menveo no tiene efectos en la fertilidad femenina. Los efectos sobre la fertilidad masculina no se han evaluado en estudios con animales.

Embarazo

No existen suficientes datos clínicos disponibles sobre la exposición durante el embarazo.

Los estudios en animales con Menveo no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario / fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver Información no clínica).

Menveo debe usarse durante el embarazo solo cuando sea claramente necesario, y las posibles ventajas superen los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

Aunque no existen suficientes datos disponibles sobre el uso de Menveo durante la lactancia, es improbable que los anticuerpos secretados en la leche sean dañinos cuando sean ingeridos por el lactante. Por tanto, Menveo puede ser usado durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

No se han realizado estudios de los efectos de Menveo sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas informadas se enumeran de acuerdo con las siguientes frecuencias:

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	$< 1/10.000$

Niños de 2 a 23 meses de edad

La seguridad de Menveo en el esquema de 4 dosis fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, aleatorizados y controlados en los cuales participaron 8735 lactantes de 2 meses de edad que recibieron Menveo concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina (ver interacciones). Un total de 2864 lactantes recibieron únicamente las vacunas pediátricas de rutina.

Serie primaria de tres dosis

La seguridad de Menveo se evaluó en 476 infantes que completaron una serie infantil de 3 dosis, incluidos 297 que recibieron dosis a los 2, 6 y 12 meses y 179 que recibieron dosis a los 2, 4 y 12 meses de edad.

Serie primaria de dos dosis

La seguridad de Menveo en el programa de 2 dosis fue evaluada en 2180 niños inmunizados entre 6 y 23 meses de edad en cuatro estudios aleatorizados que se enfocaron en la seguridad de Menveo administrado concomitantemente con vacunas pediátricas de rutina.

Esquema de una dosis

En tres estudios, la seguridad de una dosis de Menveo, cuando se administró concomitantemente con las vacunas pediátricas de rutina en el segundo año de vida fue evaluada en 537 sujetos.

Trastornos de metabolismo y nutrición:

Muy frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del Sistema Nervioso:

Muy frecuente: llanto persistente, somnolencia

Trastornos Gastrointestinales:

Muy frecuente: diarrea, vómitos

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, sensibilidad en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (50 mm), induración en el sitio de inyección (50 mm)

Frecuente: sensibilidad severa en el lugar de la inyección, fiebre

Poco frecuente: eritema en el sitio de inyección (>50 mm), induración en el sitio de inyección (>50 mm)

Niños de 2 a 10 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en niños de 2 a 10 años de edad está basada en 4 ensayos clínicos en los que 3181 sujetos recibieron Menveo.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:

Frecuente: desorden alimenticio

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: somnolencia, dolor de cabeza

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas, vómitos, diarrea

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Frecuente: mialgia, artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: irritabilidad, malestar, dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (50 mm), induración en el sitio de inyección (50 mm)

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (>50 mm), induración en el sitio de inyección (>50 mm), escalofríos, fiebre 38°C

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Adolescentes y adultos de 11 a 65 años de edad

La caracterización del perfil de seguridad de Menveo en adolescentes y adultos, está basada en cinco ensayos clínicos aleatorios controlados que incluyeron 6401 participantes (de 11 a 65 años de edad).

Trastornos del sistema nervioso:

Muy frecuente: dolor de cabeza

Poco frecuente: mareos

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes: náuseas

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Frecuente: erupción cutánea

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:

Muy frecuente: mialgia **Frecuente:** artralgia

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración:

Muy frecuente: dolor en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección (50 mm), induración en el sitio de inyección (50 mm), malestar

Frecuente: eritema en el sitio de inyección (>50 mm), induración en el sitio de inyección (>50 mm), fiebre 38°C, escalofríos

Poco frecuente: prurito en el sitio de inyección

Datos post-comercialización

Debido a que estos eventos fueron reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal con la exposición a la vacuna.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Linfadenopatía local

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxia

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, síncope, convulsión tónica, convulsión febril, dolor de cabeza, paresia facial, trastorno del equilibrio

Trastornos oculares

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Ptosis del párpado

Trastornos del oído y del laberinto

Audición disminuida, dolor de oídos, vértigo, trastorno vestibular

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Dolor orofaríngeo

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Afecciones bullosas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artralgia, dolor óseo

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración

Prurito del sitio de inyección, dolor, eritema, inflamación e hinchazón, incluyendo hinchazón extensa de la extremidad inyectada, fatiga, malestar, pirexia

Exámenes complementarios

Alanina aminotransferasa elevada

Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento

Caída, lesión en la cabeza

Interacciones:

Menveo se puede administrar concomitantemente con la vacuna meningocócica del grupo B (Bexsero).

Niños de 2 a 23 meses de edad

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: difteria, pertussis acelular, tétanos, Haemophilus influenzae tipo b (Hib), polio inactivada, hepatitis B (VHB), hepatitis A inactivada, vacunas neumocócicas conjugadas 7-valente y 13-valente (PCV7 y PCV13), rotavirus pentavalente y sarampión, paperas, rubeola y varicela (MMRV). No se observó incremento en la reactogenicidad o cambio en el perfil de seguridad de las vacunas de rutina en ensayos clínicos.

No se observó interferencia inmunológica para las vacunas administradas en forma concomitante con excepción de los serotipos 6B y 19A después de la dosis 3.

No se observó interferencia inmunológica después de la dosis 4 con ninguno de los serotipos de la vacuna neumocócica.

Niños entre 2 y 10 años de edad

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

La seguridad e inmunogenicidad de otras vacunas infantiles cuando se administran concomitantemente con Menveo no han sido evaluadas.

Adolescentes de 11 a 18 años de edad

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: vacuna contra tétanos, difteria de dosis reducida y pertussis acelular (Tdap) y con la vacuna cuadrivalente del virus de papiloma humano (Tipos 6, 11, 16 y 18), recombinante (VPH).

No existe evidencia de mayor reactogenicidad, cambio en el perfil de seguridad o impacto en la respuesta de anticuerpos de las vacunas tras la administración conjunta en ensayos clínicos. La administración secuencial de Menveo un mes después de Tdap produjo una respuesta inmune menor para el serogrupo W-135 medida por el porcentaje de sujetos con serorespuesta. Sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

Adultos

Menveo puede ser administrado concomitantemente con cualquiera de las siguientes vacunas monovalentes o en combinación: hepatitis A y B, fiebre amarilla, fiebre tifoidea (polisacárido Vi), encefalitis Japonesa y rabia.

No se observaron cambios en el perfil de seguridad de las vacunas cuando fueron coadministradas con Menveo en ensayos clínicos y no hubo evidencia de interferencias clínicamente relevantes en la respuesta de anticuerpos a las vacunas.

La administración concomitante de Menveo y otras vacunas diferentes a las listadas anteriormente no ha sido estudiada. Si se debe administrar Menveo al mismo tiempo que otra vacuna inyectable, las vacunas siempre deben administrarse en diferentes sitios de inyección.

Si el receptor de una vacuna está en tratamiento inmunosupresor, la respuesta inmunológica puede verse disminuida.

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Vacunación primaria:

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Niños de 2 a 23 meses de edad			Niños desde los 2 hasta los 10 años de edad	Adolescentes (desde los 11 años de edad) y adultos
En lactantes que inician la vacunación entre los 2 y los 6 meses de edad	Lactantes y niños no vacunados de 7 a 23 meses de edad			
Esquema de 4 dosis	Esquema de 3 dosis	Esquema de 2 dosis	1 dosis única	1 dosis única
- 3 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses entre cada dosis - 4ª dosis durante el segundo año de vida (12-16 meses)	- 1ª dosis a partir de los 2 meses de edad. - 2ª dosis 2 meses después de la 1ª dosis - 3ª dosis tan pronto como sea posible durante el segundo año de vida.	- 2 dosis, con un intervalo mínimo de 2 meses. La segunda dosis se administrará durante el segundo año de vida.		

Para niños entre 2 y 5 años de edad con elevado riesgo continuo de enfermedad meningocócica se puede administrar una segunda dosis 2 meses después de la primera dosis.

Dosis de refuerzo

Menveo puede administrarse como una dosis de refuerzo a sujetos que previamente recibieron vacunación primaria con Menveo, otra vacuna meningocócica conjugada o vacuna meningocócica de polisacáridos no conjugada. La necesidad y momento para una dosis de refuerzo en sujetos vacunados previamente con Menveo deben definirse de acuerdo con las recomendaciones nacionales.

Población de edad avanzada

No existen datos para individuos mayores de 65 años de edad. Existen datos limitados en individuos de edades entre 56-65 años.

Modo de administración

Menveo se debe administrar como una inyección intramuscular, preferiblemente en la cara anterolateral del muslo en lactantes o en el músculo deltoides (parte superior del brazo) en niños, adolescentes y adultos.

Deben usarse sitios de inyección separados si se administrara más de una vacuna a la vez.

Para instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver Instrucciones para su uso y manejo.

Instrucciones para su uso y manejo

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Los contenidos de los dos componentes en los dos diferentes envases (polvo MenA y solución MenCWY) deben ser mezclados antes de la vacunación, lo que proporciona una dosis de 0,5 ml.

Menveo debe ser preparado para la administración reconstituyendo el polvo (en el vial) con la solución (en el vial).

Los componentes de la vacuna deben ser inspeccionados visualmente antes y después de la reconstitución.

Usando una jeringa y una aguja adecuada (21G, 1 ½ pulgada de longitud o una 21G, 40 mm de longitud) extraiga el contenido completo del vial de solución e inyecte en el vial de polvo para reconstituir el componente conjugado MenA.

Invierta y agite el vial vigorosamente y luego extraiga 0,5 ml del producto reconstituido.



Sírvase notar que es normal que una pequeña cantidad del líquido permanezca en el vial luego de la extracción de la dosis.

Luego de la reconstitución, la vacuna es una solución transparente, incolora o de color amarillo claro, libre de partículas extrañas visibles. En el caso que se observe algún material particulado extraño y/o variación del aspecto físico, no administre la vacuna.

Antes de la inyección cambie la aguja por una adecuada para la administración. Asegúrese de que no existan burbujas de aire presentes en la jeringa antes de inyectar la vacuna.

Después de la reconstitución, el producto se debe usar de inmediato. No obstante, se ha demostrado la estabilidad química y física tras la reconstitución durante 8 horas por debajo de los 25 °C.

Cualquier producto medicinal no utilizado o material de desecho debe ser eliminado de acuerdo con los requerimientos locales.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N10

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto GDS 010 de 29 de agosto de 2019 y la información para prescribir Versión GDS 010 de 29 de agosto de 2019 allegado mediante Radicado No. 20221071543.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2,0 del producto Menveo 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. INFANRIX HEXA (DPTA - HEPB - IPV - HIB)

Expediente : 19905376
Radicado : 20221081117 / 20241156177
Fecha : 24/06/2024
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide diftérico (D) Min 30 UI
Toxoide tetánico (T) Min 40 UI
Toxoide pertúsico (PT) 25 mcg
Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25 mcg
Pertactina (PRN) 8 mcg
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante (HBsAg) 10 mcg
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 1 40 UD
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 2 8 UD
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 3 32 UD
Conjugado de polisacárido capsular de Haemophilus influenzae tipo b (PRP) y toxoide tetánico (TT) 10mcg 25 mcg

Forma farmacéutica: Polvo Estéril para Reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Infanrix Hexa está indicada para la vacunación primaria y de refuerzo en bebés y niños pequeños contra la difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y Haemophilus influenzae tipo b. El uso de Infanrix hexa debe cumplir con las recomendaciones oficiales.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024006357 emitido mediante Acta No.14 de 2022 numeral 3.6.13 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación para el producto de la referencia con fines de actualizaciones de registro sanitario.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20221081117 / 20241156177 el interesado da respuesta al auto Acta No.14 de 2022 numeral 3.6.13 SEMNNIMB.

La Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica con fines de modificación por cambios normativos, con la siguiente información:

Composición: Cada dosis de 0,5 mL contiene:

Toxoide diftérico (D) Min 30 UI
Toxoide tetánico (T) Min 40 UI
Toxoide pertúsico (PT) 25 mcg
Hemaglutinina filamentosa (FHA) 25 mcg
Pertactina (PRN) 8 mcg
Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B recombinante (HBsAg) 10 mcg
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 1 40 UD
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 2 8 UD
Virus de polio inactivado (IPV) Tipo 3 32 UD
Conjugado de polisacárido capsular de Haemophilus influenzae tipo b (PRP) y toxoide tetánico (TT) 10mcg 25 mcg

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Infanrix Hexa está indicada para la vacunación primaria y de refuerzo en bebés y niños pequeños contra la difteria, tétanos, tosferina, hepatitis B, poliomielitis y Haemophilus influenzae tipo b. El uso de Infanrix hexa debe cumplir con las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes o residuos (ver Composición cualitativa y cuantitativa, y Lista de excipientes).Hipersensibilidad después de una administración anterior de vacuna antidiftérica, antitetánica, antitosferina, antihepatitis B, antipoliomielítica o contra la Haemophilus influenzae tipo b (Hib).Infanrix hexa está contraindicada si el niño ha presentado una encefalopatía de etiología desconocida en los 7 días siguientes a la vacunación previa con una vacuna con

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

componente antitosferina. En estas circunstancias, la vacunación antitosferina se debe discontinuar y la serie de vacunación debe continuarse con las vacunas antidiftérica-antitetánica, antihepatitis B, antipoliomielítica inactivada y contra la Haemophilus influenzae tipo b (Hib).

Precauciones y advertencias:

Como con otras vacunas, se debe posponer la administración de Infanrix hexa en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves. La presencia de una infección leve no es una contraindicación.

La vacunación debe ir precedida por una revisión de la anamnesis (en particular respecto de las vacunaciones anteriores y la posible aparición de eventos adversos), y por un examen clínico.

Podría no obtenerse una respuesta inmunoprotectora en todos los vacunados (véase la sección Farmacodinamia).

Infanrix hexa no previene las infecciones causadas por otros microorganismos patógenos aparte de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, el virus de la hepatitis B, virus de la polio o *Haemophilus influenzae* tipo b. Sin embargo, es de esperarse que la hepatitis D pueda prevenirse mediante la inmunización, ya que la hepatitis D (causada por el agente delta) no se produce en ausencia de la infección por hepatitis B. Si se conoce de la ocurrencia de alguno de los siguientes eventos, en relación temporal con una vacuna con componente antitosferina, deberá considerarse cuidadosamente la decisión de administrar nuevas dosis de vacunas que contengan el componente antitosferina:

- temperatura $\geq 40,0$ °C en las primeras 48 horas desde la vacunación, no debida a otra causa identificable;
- colapso o estado similar al “shock” (episodio hipotónico hiporreactivo) en las 48 horas siguientes a la vacunación;
- llanto inconsolable, persistente de ≥ 3 horas de duración, producido en las 48 horas siguientes a la vacunación.
- convulsiones con o sin fiebre, producidas en los 3 días siguientes a la vacunación.

Pueden existir circunstancias, tales como una elevada incidencia de tosferina, en las que los beneficios potenciales superen los posibles riesgos.

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

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

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

Infanrix hexa se debe administrar con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos hemorrágicos, ya que en estos pacientes se puede producir hemorragia posterior a la administración intramuscular.

La vacuna no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica.

Los antecedentes de convulsiones febriles, los antecedentes familiares de convulsiones o el síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) no constituyen contraindicaciones para la vacunación con Infanrix hexa. Los vacunados con antecedentes de convulsiones febriles deberán ser vigilados estrechamente, pues podría producirse un evento adverso de este tipo dentro de los 2 o 3 días posteriores a la vacunación.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa es coadministrada con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es más alto en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo.

Se han observado mayores índices de convulsiones (con o sin fiebre) y episodio hipotónico hiporreactivo (hypotonic hyporesponsive episode, HHE) con la administración concomitante de Infanrix hexa y Prevenar 13 (véase *Reacciones Adversas*).

Deberá iniciarse el tratamiento antipirético siguiendo las directrices locales de tratamiento.

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

Poblaciones especiales

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) no se considera una contraindicación. Tras la vacunación de pacientes inmunosuprimidos podría no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

Datos clínicos indican que Infanrix hexa puede administrarse a lactantes prematuros, sin embargo, según lo previsto en esta población, se ha observado una respuesta inmune inferior para algunos antígenos (véanse *Reacciones adversas* y *Farmacodinamia*).

Cuando se administre la serie de vacunación primaria a lactantes prematuros de ≤ 28 semanas de gestación y especialmente en aquellos con antecedentes previos de inmadurez respiratoria, se debe considerar tanto el riesgo potencial de apnea como la necesidad de monitorización respiratoria durante 48 a 72 horas. Como el beneficio de la vacunación es alto en estos lactantes, la vacunación no se debe impedir ni retrasar.

Interferencia con los análisis de laboratorio

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Puesto que el antígeno polisacárido capsular de Hib se excreta en la orina, puede obtenerse un resultado positivo en orina en el plazo de 1 o 2 semanas después de la vacunación. Se deben realizar otros análisis para confirmar la infección por Hib durante este período.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

El perfil de seguridad dado a continuación se basa en los datos obtenidos con más de 16.000 pacientes.

Como se ha observado para las vacunas DTPa o las combinaciones que contienen DTPa, se ha comunicado un incremento en la reactogenicidad local y fiebre posterior a la vacunación de refuerzo con Infanrix hexa con respecto al ciclo primario.

Las reacciones adversas notificadas se indican de acuerdo con la siguiente frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$, **Frecuentes:** $\geq 1/100$ y $<1/10$, **Poco frecuentes:** $\geq 1/1000$ y $<1/100$, **Raras:** $\geq 1/10.000$ y $<1/1000$, **Muy raras:** $< 1/10.000$

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Infección de las vías respiratorias altas
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy frecuentes	Pérdida del apetito
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad, llanto anormal, inquietud
	Frecuentes	Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Somnolencia
	Muy raras	Convulsiones (con o sin fiebre)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos*
	Raras	Bronquitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Vómito, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Prurito*
	Raras	Sarpullido
	Muy raras	Dermatitis, urticaria*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Dolor, enrojecimiento, inflamación local en el sitio de inyección (≤ 50 mm), fiebre ≥ 38 °C
	Frecuentes	Inflamación local en el sitio de inyección (> 50 mm)**, fiebre $>39,5$ °C, reacciones en el sitio de inyección, incluida induración
	Poco frecuentes	Inflamación difusa de la extremidad inyectada, que algunas veces compromete la articulación adyacente**, fatiga

* Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron vacunas de células enteras en la vacunación primaria. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de las tasas de reportes poscomercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de Infanrix hexa y Prevnar 13/Prevenar 13 con aquellos que han reportado el uso de Infanrix hexa solo.

Datos de poscomercialización

Acta No. 24 de 2024 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con la medicación se han reportado durante el período de farmacovigilancia.

Grupo sistémico	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Raras	Linfadenopatía, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunitario	Raras	Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoideas)
Trastornos del sistema nervioso	Raras	Colapso o estado tipo shock (episodio hipotónico hiporreactivo)***
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Apnea*[véase Advertencias y precauciones para apnea en lactantes prematuros (≤ 28 semanas de gestación)]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Edema angioneurótico*
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Raras	Reacciones de inflamación extensa, inflamación de toda la extremidad inyectada**, vesículas en el sitio de inyección

*Observado solo con otras vacunas de GSK que contienen DTPa.

** Es más probable que los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas contra la tosferina acelular presenten reacciones de inflamación después de la administración de la dosis de refuerzo, en comparación con los niños que recibieron en la vacunación primaria vacunas de células enteras. Estas reacciones se resuelven, en promedio, en un plazo de 4 días.

*** El análisis de los índices de post-comercialización sugiere un aumento potencial del riesgo de convulsiones (con o sin fiebre) y HHE cuando se comparan los grupos que han reportado el uso de **Infanrix hexa** y **Prevnar 13/Prevenar 13** con aquellos que han reportado el uso de **Infanrix hexa** solo.

Seguridad en lactantes prematuros

Infanrix hexa se ha administrado a más de 1000 lactantes prematuros (nacidos después de un período de gestación de 24 a 36 semanas) en estudios de vacunación primaria y a más de 200 lactantes prematuros como una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. En estudios comparativos, se han observado índices similares de síntomas tanto en lactantes prematuros como en nacidos a término.

Seguridad en bebés y niños pequeños nacidos de madres vacunadas con dTpa durante el embarazo.

En estudios clínicos, **Infanrix hexa** fue administrado a más de 500 individuos nacidos de madres vacunadas con dTpa o un placebo durante el embarazo. El perfil de seguridad de **Infanrix hexa** fue similar independientemente de la exposición/no exposición al dTpa durante el embarazo.

Experiencia con la vacuna contra la hepatitis B:

Se han observado parálisis, neuropatía, encefalopatía, encefalitis meningitis, reacciones alérgicas tipo enfermedad del suero, neuritis, hipotensión, vasculitis, liquen plano, eritema multiforme, artritis y debilidad muscular durante el período de vigilancia post-comercialización después de la administración de la vacuna contra la hepatitis B de

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

GlaxoSmithKline Biologicals en bebés y niños menores de 2 años. No se ha establecido la relación causal con la vacuna.

Interacciones:

Infanrix hexa puede administrarse de forma concomitante con las vacunas antineumocócica conjugada, meningocócica (Men) C conjugada, MenACWY conjugada, MenB, contra el rotavirus, el sarampión, la rubeola y la varicela. Los datos no han demostrado interferencia clínica relevante en la respuesta de los anticuerpos a cada uno de los antígenos individuales.

Cuando se coadministra Infanrix hexa con vacunas MenB y neumocócica conjugada, se presentaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus tipo 2 inactivo y al antígeno 6B serotipo neumocócico conjugado, pero estos datos no sugieren interferencia clínica significativa.

Los datos de ensayos clínicos indican que, cuando Infanrix hexa se coadministra con la vacuna antineumocócica conjugada, el índice de reacciones febriles es mayor en comparación con el que se presenta después de la administración de Infanrix hexa solo (véase Advertencias y precauciones para obtener orientación sobre las vacunas antineumocócicas conjugadas).

Los datos de los estudios clínicos indican mayor frecuencia de fiebre, dolor en el lugar de la inyección, pérdida de apetito, irritabilidad cuando se coadministra Infanrix hexa con la vacuna MenB y la vacuna neumocócica conjugada 7 valente.

Como con otras vacunas, cabe esperar que en pacientes tratados con terapia inmunosupresora pueda no alcanzarse una respuesta adecuada.

Vía de administración: Intramuscular profunda

Dosificación y Grupo etario:

Posología

El esquema de vacunación primaria consiste en dos o tres dosis (de 0,5 ml) que se deben administrar de acuerdo con las recomendaciones oficiales (véase *Farmacodinamia* para conocer los esquemas evaluados en ensayos clínicos). Infanrix hexa puede considerarse para el refuerzo si la composición del antígeno es congruente con las recomendaciones oficiales.

Vacunación primaria	Vacunación de refuerzo	Consideraciones generales
Lactantes nacidos a término		
3 dosis	Se puede dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.
2 dosis	Se puede dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, y preferentemente entre los 11 y 13 meses de edad.
Lactantes prematuros nacidos después de las 24 semanas de gestación		
3 dosis	Se debe dar una dosis de refuerzo.	- Debe haber un intervalo de al menos 1 mes entre las dosis primarias. - Cuando se administra una dosis de refuerzo, se debe administrar al menos 6 meses después de la última dosis primaria, preferentemente, antes de los 18 meses de edad.

El esquema PAI (Programa Ampliado de Inmunización) (a las 6, 10, 14 semanas de edad) solo podrá usarse si se ha administrado una dosis de vacuna contra la hepatitis B al nacimiento.

Cuando se administre una dosis de vacuna antihepatitis B al nacimiento, podrá usarse Infanrix hexa como un reemplazo de las dosis suplementarias de la vacuna antihepatitis B a partir de las 6 semanas. Si se requiere una segunda dosis de vacuna antihepatitis B antes de esta edad, deberá usarse la vacuna antihepatitis B monovalente.

Deberán mantenerse medidas inmunoproliféricas establecidas localmente contra la hepatitis B.

En pruebas clínicas se han estudiado otras combinaciones de antígenos después de la vacunación primaria con Infanrix hexa, y podrá usarse como dosis de refuerzo en: difteria, tétanos, tosferina acelular (DTPa); difteria, tétanos, tosferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa+Hib); difteria, tétanos, tosferina acelular, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-IPV+Hib); y difteria, tétanos, tosferina acelular, hepatiti B, poliomielitis inactivada, Haemophilus influenzae tipo b (DTPa-VHB-IPV+Hib).

Forma de administración:

Infanrix hexa se debe inyectar por vía intramuscular profunda.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 18.1.1.0.N20

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto versión GDS15/IPI20 DE 16 de enero de 2020 y la información para prescribir versión GDS15/IPI20 DE 16 de enero de 2020 allegados mediante radicado No. 20221081117.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1,0 del producto INFANRIX HEXA 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.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. ZOLADEX® LA 10,8 MG

Expediente : 201182
Radicado : 20221087894 / 20241056888
Fecha : 08/03/2024
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S./ Rubby Aristizábal

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclaración del concepto del Acta No. 10 de 2023 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1., teniendo en cuenta que:

-“...la SEMNNIMB emitió un concepto frente a las indicaciones Adelgazamiento del endometrio y Reproducción asistida, que no fueron solicitadas incluir para el producto ZOLADEX® LA 10.8 MG” y que “...adicionalmente, como se muestra en el siguiente cuadro que relaciona las indicaciones con la posología conceptuadas por la SEMNNIMB, la sección de posología se encuentra para ambas concentraciones de Acetato de Goserelina 3.6mg y 10.8mg, aun cuando la modificación solicitada es únicamente para el producto ZOLADEX® LA 10.8 MG”. “También, se evidencia que las indicaciones Adelgazamiento del endometrio y Reproducción asistida, tienen posología exclusiva para la concentración de Acetato de Goserelina de 3.6mg y no puede brindar tratamiento a pacientes para estas indicaciones con la concentración de 10.8mg”; es por esto que se solicita:

1. Aclarar el Acta No. 10 de 2023 de la SEMNNIMB en el Numeral 3.4.1.1. y se emita un concepto con respecto a las indicaciones y posología aplicables al producto ZOLADEX® LA 10.8 MG, ya que se puede generar confusiones a profesionales de la salud y pacientes al incluir indicaciones

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

cuya posología únicamente se puede garantizar con la concentración de Acetato de Goserelina 3.6 mg, como se evidencia al relacionar las indicaciones y posología conceptuadas en el acta.

2. Aclarar el Acta No. 10 de 2023 de la SEMNNIMB en el Numeral 3.4.1.1. y emitir un concepto con respecto a la posología para la indicación actualmente aprobada *Fibromas uterinos*. La siguiente es la posología declarada por AstraZeneca aplicable para esta indicación para el producto ZOLADEX® LA 10.8 MG:

Fibromas uterinos: Se administra un implante de 10.8 mg cada 12 semanas (3 meses) en el manejo de fibromas uterinos. En las mujeres que presentan anemia como resultado de los fibromas uterinos se recomienda administrar ZOLADEX® LA 10.8 mg junto con un suplemento de hierro durante al menos 3 meses antes de la cirugía.

3. Agentar la revisión de esta solicitud de aclaración del numeral 3.4.1.1. del acta No. 10 de 2023 de la SEMNNIMB, en la sesión de la SEMNNIMB más próxima.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora no encuentra elementos que justifiquen la modificación del concepto emitido en el Acta No. 10 de 2023 de la SEMNNIMB Numeral 3.4.1.1., por lo tanto, la Sala recomienda ratificar el concepto Acta No. 10 de 2023 de la SEMNNIMB Numeral 3.4.1.1. En tal sentido las indicaciones y posología para el principio activo goserelina son:

Indicaciones:

Cáncer de próstata: Acetato de Goserelina está indicado para el manejo del cáncer de próstata susceptible de manipulación hormonal.

Cáncer de mama: Acetato de Goserelina está indicado en el tratamiento de cáncer de mama receptor de estrógeno positivo en mujeres premenopáusicas.

Endometriosis: Acetato de Goserelina está indicado para el tratamiento de la endometriosis.

Adelgazamiento del endometrio: preadelgazamiento del endometrio uterino antes de la ablación o resección del endometrio.

Fibromas uterinos: Acetato de Goserelina está indicado para el tratamiento de los fibromas, puede utilizarse como preparación de la cirugía.

Reproducción asistida: regulación descendente de la hipófisis para la preparación a la superovulación.

Posología:

Los implantes de Acetato de Goserelina están diseñados para ser inyectados por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, 3.6 mg cada 28 días (4 semanas), o cuando sea apropiado 10.8 mg cada 3 meses.

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

Cáncer de próstata: Se administra un implante de Acetato de Goserelina 10,8 mg inyectado por vía subcutánea en la pared anterior del abdomen, cada 3 meses.

Cáncer de mama: Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días ó de 10,8 mg cada 3 meses cuando sea apropiado.

Endometriosis: Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días ó de 10,8 mg cada 3 meses, la duración del tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses, ya que actualmente no existen datos clínicos que avalen periodos más largos de tratamiento. No se deben administrar ciclos repetidos debido a la posibilidad de pérdida de densidad mineral ósea. En las pacientes que reciben goserelina para el tratamiento de la endometriosis, se ha demostrado que la incorporación de tratamiento hormonal sustitutivo reduce la pérdida de densidad mineral ósea y los síntomas vasomotores.

Adelgazamiento del endometrio: Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días, se recomiendan 4 ó 6 semanas de tratamiento. El segundo implante puede ser necesario en mujeres con un útero grande o para permitir una mayor flexibilidad en la planificación de la intervención quirúrgica.

Fibromas uterinos: Se administra un implante de 3.6 mg cada 28 días en las mujeres que presentan anemia como resultado de los fibromas uterinos se recomienda administrar Acetato de Goserelina 3,6 mg junto con un suplemento de hierro durante al menos 3 meses antes de la cirugía.

Reproducción asistida: 3,6 mg se administra para producir una regulación negativa de la hipófisis, definida por niveles de estradiol sérico similares a los observados en la fase folicular temprana (aproximadamente 150 pmol/l). Habitualmente, estos niveles se alcanzan entre 7 y 21 días después de iniciar el tratamiento con Acetato de Goserelina 3,6 mg. Una vez que se ha alcanzado esta regulación negativa con Acetato de Goserelina 3,6 mg, se realiza la superovulación (estimulación ovárica controlada) con gonadotropinas. En la fase apropiada del desarrollo folicular, se interrumpen las gonadotropinas y se administra hormona coriónica (hCG) para inducir la ovulación. La monitorización del tratamiento, la recuperación del oocito y las técnicas de fertilización deben realizarse de acuerdo con la práctica habitual.

Siendo las 16:00 del día 08 de octubre de 2024, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

DANAIDA ERIKA SANDOVAL PEÑA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTOYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 24 de 2024 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16