

Contenido	
ACTA No. 07 DE 2025 Tercera parte.....	2
ORDEN DEL DÍA.....	2
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM.....	2
3.1. MOLÉCULAS NUEVAS	3
3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES.....	3
3.4.1. Medicamentos de síntesis	3
3.4.1.1 BRILINTA® 60 mg.....	3
3.4.1.2 BRILINTA® 90 mg.....	20
3.4.1.3. PICOPREP® POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL.....	37
3.4.1.4. HIRUDOID CREMA.....	40
3.4.1.5. HIRUDOID GEL 0,3 g.....	41
3.4.2. Medicamentos biológicos	42
3.4.2.1 STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCION	42
3.4.2.2. STRENSIQ® 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE	52
3.4.2.3. HYQVIA 100 mg/mL	62
3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS	79
3.6.1. KOVALTRY ® 500 UI	79
3.6.2. KOVALTRY ® 1000 UI	86

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 07 DE 2025 Tercera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 02, 03, 04, 07, 08, 09, 10 Y 11 DE JULIO DE 2025

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 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**

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 y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, en la sala virtual, previa verificación del quórum:

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. Andrey Forero Espinosa
Dra. Ana María Riaño Sanchez
Dr. William Saza Londoño
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Julian Antonio Eljach Pacheco
Dra. Sandra María Montoya Escobar

Secretario:

Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 BRILINTA® 60 mg

Expediente : 20097742
Radicado : 20211159398 / 20231168850 / 20241324194
Fecha : 13/12/2024
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición: Cada tableta recubierta contiene ticagrelor 60 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Brilinta 60 mg está indicado en la prevención de eventos trombóticos (muerte cardiovascular, infarto al miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes con historia de infarto al miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y con alto riesgo de desarrollar eventos trombóticos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024019047 emitido mediante Acta No. 07 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.9.1, 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.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación dosificación.
- Modificación de precauciones o advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Versión 1-2024 (VV-RIM-07586549 v 1.0) allegado mediante radicado 20241324194
- IPP Versión 2-2024 (VV-RIM-07520011Versión 1.0) allegado mediante radicado 20241324194

CONCEPTO: Revisada la información de los Radicados 20211159398 / 20231168850 / 20241324194, referente al producto Brilinta®, tableta recubierta contiene ticagrelor 60 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024019047 basado en el concepto emitido en el Acta No 7 de 2024 numeral 3.1.9.1.

En cuanto al primer requerimiento, relacionado con el ítem posología y advertencias, para que el interesado demuestre *“que pasar de terapia antiplaquetaria dual (DAPT) después de tres meses a monoterapia con ticagrelor es superior pasar a monoterapia a ácido acetil salicílico (AAS)”*.

El interesado respondió argumentando que actualmente no existen estudios clínicos directos que comparen la monoterapia con ASA frente a la monoterapia con ticagrelor tras DAPT, ni investigaciones que evalúen específicamente el cambio de DAPT con ticagrelor a ASA como monoterapia.

En su análisis, revisó evidencia disponible sobre el uso de ASA como monoterapia en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI). Esta revisión incluyó 18 ensayos clínicos aleatorizados en los que participaron más de 36000 pacientes, aunque solo una fracción de ellos había sido tratada previamente con ticagrelor. Los resultados de estos estudios fueron heterogéneos; si bien la mayoría de los ensayos de no inferioridad fueron técnicamente exitosos, los beneficios en cuanto a reducción de eventos isquémicos o mortalidad no fueron consistentes, y la ventaja en cuanto a disminución de sangrados fue modesta.

También examinó cuatro metaanálisis. En ellos, se encontró que las estrategias que empleaban inhibidores P2Y12 como ticagrelor después de una DAPT corta eran, en general, más favorables en términos de seguridad (menor riesgo de sangrado y muerte) y mantenían eficacia clínica, en comparación con la continuación de DAPT o el uso de ASA como monoterapia. En particular, el análisis más reciente (Shoji et al., 2023) concluyó que tres meses de DAPT seguidos de ticagrelor como monoterapia fue la estrategia asociada con menor riesgo de sangrado sin comprometer la protección frente a eventos como infarto, accidente cerebrovascular o muerte.

Al segundo requerimiento, para que ajuste la indicación únicamente *“En pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico”*, responde que acepta la recomendación.

Con base en los argumentos presentados, la Sala encuentra que las modificaciones fueron ajustadas por el interesado de acuerdo con lo definido en el Auto No. 2024019047, por tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones.

BRILINTA® 60 mg está indicado en pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico.

Nueva dosificación.

En pacientes con una historia de Infarto de Miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) no se requiere dosis de carga de **BRILINTA®**, y la dosis recomendada es 60 mg dos veces al día.

Se recomienda tratamiento a largo plazo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar la administración de **BRILINTA®**.

Los pacientes que estén tomando **BRILINTA®**, también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-150 mg, a menos que esté específicamente contraindicado.

Los pacientes pueden iniciar tratamiento con **BRILINTA® 60 mg** dos veces al día, independientemente de su régimen antiplaquetario previo, y sin tener en cuenta si ha transcurrido o no un lapso de tiempo en el tratamiento.

Los pacientes deben discontinuar su terapia antiplaquetaria actual antes de iniciar **BRILINTA®**, con una dosis baja de ASA en la siguiente dosis programada.

Los pacientes a quienes se les inició tratamiento con **BRILINTA® 90 mg** dos veces al día en el momento del evento agudo, después de un año pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de **BRILINTA®** deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido **BRILINTA®**, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a **BRILINTA®** deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Administración

Los comprimidos BRILINTA® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos.

Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de BRILINTA® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRILINTA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (véase la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Nuevas precauciones o advertencias

Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo, por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada) o quienes tienen un mayor riesgo de trauma. BRILINTA® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave (véase la sección “Contraindicaciones”).
- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE],

fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA®).

Se ha demostrado que suspender el AAS después de 3 meses y continuar con BRILINTA como terapia antiplaquetaria única reduce el riesgo de hemorragia, sin que se observe un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), en pacientes con SCA que se han sometido a un procedimiento de ICP. La decisión de discontinuar el AAS y continuar con BRILINTA como terapia antiplaquetaria única en pacientes con un mayor riesgo de sangrado debe basarse en el juicio clínico considerando el riesgo de sangrado versus el riesgo de eventos tromboticos.

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de BRILINTA® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado.

Dado que la coadministración de BRILINTA® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de BRILINTA®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo, en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.
- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con BRILINTA®.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía (véase la sección “Propiedades Farmacodinámicas”).

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con BRILINTA® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. BRILINTA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Bradiarritmia

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de BRILINTA, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS). Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular (AV) de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de BRILINTA®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Durante el periodo post-comercialización se han notificado acontecimientos bradiarrítmicos y bloqueos AV en pacientes en tratamiento con BRILINTA, principalmente en pacientes con SCA, donde la isquemia cardiaca y los fármacos concomitantes que reducen la frecuencia cardiaca o afectan a la conducción cardiaca son potenciales factores de confusión. El estado clínico del paciente y la medicación concomitante deben evaluarse como posibles causas antes de ajustar el tratamiento.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con BRILINTA®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con BRILINTA® debe ser suspendido.

Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que toman BRILINTA. Si se sospecha apnea central del sueño, se puede considerar una evaluación clínica adicional.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado muy pocas veces con el uso de BRILINTA. La PTT es una condición grave y requiere tratamiento inmediato.

Interferencia con pruebas de laboratorio.

Pruebas de función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Se informaron resultados falsos negativos en la prueba de función plaquetaria para trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes a los que se administró ticagrelor.

Esto se relaciona con la inhibición del receptor P2Y12 en donantes sanos de plaquetas en la prueba con ticagrelor en suero/plasma de pacientes. Se requiere información sobre el tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de las pruebas de función plaquetaria TIH.

Antes de considerar la interrupción de ticagrelor, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento, teniendo en cuenta tanto el estado protrombótico de TIH como el aumento del riesgo de sangrado con anticoagulante concomitante y tratamiento con ticagrelor.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg) (véase la “Propiedades Farmacodinámicas”).

Debe evitarse la coadministración de BRILINTA® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a BRILINTA® (véase la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Nuevas reacciones adversas***Resumen del perfil de seguridad***

El perfil de seguridad de BRILINTA ha sido evaluado en un amplio programa de desarrollo donde más de 58.000 pacientes y voluntarios sanos han recibido ticagrelor. A continuación, se presentan los datos sobre las reacciones adversas a medicamentos

identificadas en estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización con ticagrelor, incluyendo información de estudios clínicos específicos de las indicaciones aprobadas (PLATO, PEGASUS y THALES).

En PLATO, los pacientes tratados con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos que los pacientes con clopidogrel (7,4% para ticagrelor 90 mg dos veces al día frente al 5,4% para clopidogrel 75 mg una vez al día).

En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA presentaron una mayor incidencia de interrupción del medicamento de estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (16,1% para ticagrelor 60 mg dos veces al día con ASA frente al 8,5% para el tratamiento con ASA solo).

En THALES, los pacientes en BRILINTA en combinación con ASA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (9,7% para ticagrelor 90 mg dos veces al día en combinación con ASA frente al 7,6% para el tratamiento con ASA solo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con BRILINTA® se enumeran según la terminología MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos [System Organ Class (SOC)] y el tipo de frecuencia determinada por los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal ¹
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios		Sangrado del tracto urinario ⁱ	
Trastornos del sistema reproductivo y del seno			Sangrado del sistema reproductivo ^j
Investigaciones		Creatinina sérica aumentada ^a	
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos		Hemorragia post-procedimiento, sangrados traumáticos ^k	

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo o dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej. sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej. tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej. hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej. epistaxis, hemoptisis.

^f por ej. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej. equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej. hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej. hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej. contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

^l e. hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o por trauma.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de BRILINTA®. Debido a que estas reacciones son voluntariamente reportadas a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma exacta su frecuencia.

- **Trastornos sanguíneos:** púrpura trombocitopénica trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** bradiarritmia, bloqueo AV.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.
- **Trastornos del sistema nervioso:** Apnea central del sueño incluyendo respiración de Cheyne-Stokes.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Erupción (rash).

Descripción de reacciones adversas al medicamento selectas

Hallazgos de sangrado en el PLATO

La Tabla 2 muestra una presentación general de las reacciones hemorrágicas notificadas durante el Estudio PLATO.

Tabla 2 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 12 meses (PLATO)

Puntos finales de seguridad	BRILINTA 90 mg Dos veces al día N=9235		Clopidogrel 75 mg Una vez al día N=9186	valor p
	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	
PLATO- Categorías de sangrado				
Variable principal de seguridad Sangrado total mayor definido por PLATO	11.6	1.04 (0.95, 1.13)	11.2	0.4336
Variables secundarias PLATO sangrado fatal o que pone en peligro la vida	5.8	1.03 (0.90, 1.16)	5.8	0.6988
PLATO sangrado total mayor o menor	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6	0.0084
PLATO sangrado mayor no asociado con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8	0.0264
PLATO sangrado mayor no relacionado con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3	0.0058
PLATO sangrado mayor o menor no relacionado con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3	<0.0001
Categorías de sangrado según la escala TIMI				
Sangrado mayor TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7	0.5669
Sangrado mayor o menor TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9	0.3272

Definiciones de categoría de sangrado:

PLATO Sangrado Mayor fatal o que pone en peligro la vida: sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera vasopresores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina O ≥4 unidades de glóbulos rojos transfundidos.

PLATO Otro sangrado Mayor: Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO sangrado Menor: Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

Sangrado mayor TIMI: sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Sangrado Menor TIMI: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

En el Estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta el primer evento de la categoría “Sangrado total mayor” según la definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocos eventos de sangrados fatales: 20 (0.2%) con BRILINTA® 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir los sangrados menores, la incidencia de sangrado mayor y menor combinados según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA® que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de eventos de sangrado según la escala TIMI.

Sangrado relacionado con una intervención de revascularización coronaria: En el estudio PLATO, 42% de los 1584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a cirugía de

CABG tuvieron un sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida, definida por el PLATO, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado fatal a causa de la CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento (véase sección 4.4).

Sangrado no relacionado con una intervención de revascularización coronaria y sin relación con el procedimiento: BRILINTA® y Clopidogrel no difirieron en cuanto a sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida no relacionado con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero el “sangrado mayor total” según la definición del estudio PLATO, el “sangrado mayor según la escala TIMI” y el “sangrado mayor + menor según la escala TIMI” fueron más frecuentes con ticagrelor.

De modo similar, al retirar todo sangrado relacionado con el procedimiento, ocurrió más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La discontinuación del tratamiento debido a sangrado no relacionado con el procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (2.9%) que con clopidogrel (1.2%; $p < 0.001$).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, condiciones concurrentes, tratamiento concomitante y los antecedentes médicos, incluyendo un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo, no predijeron ni el sangrado global o sangrado mayor definido por el PLATO no relacionado con el procedimiento. De este modo, no se identificó ningún grupo particular con un riesgo de presentar alguna de las categorías de sangrado.

Sangrado intracraneal: Se produjeron más sangrados intracraneales no relacionados con el procedimiento con ticagrelor (n=27 sangrados en 26 pacientes, 0.3%) que con clopidogrel (n=14 sangrados, 0.2%), de los cuales 11 con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron fatales.

No hubo diferencia en los sangrados globales fatales. El porcentaje de sangrado intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta la significativa comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en el PEGASUS

En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el Estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor p
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				

TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor: Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor: Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera vasopresores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O

Otro PLATO Mayor: Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor: Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En PEGASUS, el sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con BRILINTA® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg se debió

principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con BRILINTA® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej. epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con BRILINTA® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej. según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

Sangrado intracraneal: Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para BRILINTA® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con BRILINTA® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con BRILINTA® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en THALES

El resultado general de los eventos hemorrágicos en el estudio THALES se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 Análisis de eventos hemorrágicos, estimación de Kaplan-Meier de tasas de sangrado por tratamiento a los 30 días (THALES)^a

	BRILINTA 90 mg dos veces al día con ASA N=5523			ASA solo N=5493		
Desenlaces de seguridad	Pacientes con eventos	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	Pacientes con eventos	KM%	Valor p
GUSTO-categorías de sangrado definidas						
GUSTO Severo	28 (0.5%)	0.5%	3.99 (1.74, 9.14)	7 (0.1%)	0.1%	0.001
GUSTO Severo o Moderado	36 (0.7%)	0.6%	3.27 (1.67, 6.43)	11 (0.2%)	0.2%	<.001

GUSTO severo: cualquiera de las siguientes: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal (excluyendo las transformaciones hemorrágicas asintomáticas de los infartos isquémicos cerebrales y excluyendo las microhemorragias <10 mm evidentes sólo en imágenes por resonancia magnética gradiente-eco), sangrado que causó compromiso hemodinámico que requirió (por ejemplo, presión arterial sistólica <90 mm Hg que requirió reemplazo de sangre o líquido, o apoyo vasopresor/inotrópico, o intervención quirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangrado que requiere transfusión de sangre entera o glóbulos rojos envasados sin compromiso hemodinámico (como se define anteriormente).

^a Conjunto completo de análisis — análisis de intención de tratar: incluyó a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su adhesión al protocolo y la participación continuada en el estudio.

En THALES, la tasa de sangrado severo según la categoría de GUSTO para BRILINTA 90 mg dos veces al día en combinación con ASA fue mayor que para ASA sola. Se observó un patrón de sangrado similar para la categoría de sangrado GUSTO Severo o Moderado (ver Tabla 4). Debido al bajo número de eventos hemorrágicos graves GUSTO, no se puede

sacar ninguna conclusión sobre el riesgo de sangrado en los subgrupos. La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 90 mg con ASA en comparación con la terapia ASA sola (2,9% y 0,6%, respectivamente).

Hemorragia intracraneal y hemorragia fatal: En total, hubo 21 hemorragias intracraneales (ICHs) (19 espontáneas, 1 traumáticas, 1 procedimiento) para BRILINTA 90 mg con ASA y 6 ICHs (3 espontáneos, 2 traumáticos, 1 procedimiento) para ASA sola. Se produjeron hemorragias mortales en 11 pacientes (10 ICHs mortales, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) para BRILINTA 90 mg con ASA y en 2 pacientes (2 ICHs mortales) para ASA sola.

Disnea

En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio.

Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con BRILINTA® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que BRILINTA® afectara la función pulmonar.

En PEGASUS, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando BRILINTA® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.

En THALES, la disnea condujo a la interrupción del estudio del fármaco en el 1,0% y 0,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 90 mg en combinación con ASA vs. sólo ASA, respectivamente.

Sobredosis

No se conoce actualmente ningún antídoto capaz de revertir los efectos de BRILINTA®, y BRILINTA® no es dializable. Para tratar una sobredosis conviene seguir la práctica médica convencional aplicable localmente. El efecto previsible de una sobredosis de BRILINTA® es una prolongación de la duración del riesgo hemorrágico asociado con la inhibición de la agregación plaquetaria. En caso de hemorragia deben tomarse medidas de apoyo adecuadas.

Las dosis únicas de ticagrelor de hasta 900 mg son bien toleradas. La toxicidad gastrointestinal limitó la dosis en un estudio sobre dosis únicas crecientes. Las otras

reacciones adversas de importancia clínica que pueden producirse tras una sobredosis incluyen disnea y asistolias.

En caso de sobredosis deben vigilarse estos efectos adversos potenciales y considerarse la posibilidad de instaurar una supervisión del ECG.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacológicas

Efectos de otros medicamentos en BRILINTA®

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4

Ketoconazol (potente inhibidor de la CYP3A4). La coadministración del ketoconazol con el ticagrelor produjo aumentos de 2.4 veces de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del ticagrelor y de 7.3 veces de su área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC). La C_{max} y el ABC del metabolito activo disminuyeron un 89% y un 56%, respectivamente. Se prevé que otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tendrán efectos similares, por lo que no deben coadministrarse con BRILINTA® (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Diltiazem (inhibidor moderado de la CYP3A4). La coadministración del diltiazem con el ticagrelor produjo aumentos del 69% y del 174%, de la C_{max} y el ABC del ticagrelor, respectivamente, así como una disminución del 38% de la C_{max} del metabolito activo, sin alterar su ABC. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del diltiazem. BRILINTA® también puede coadministrarse con otros inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina, fluconazol y verapamilo).

Rifampicina y otros inductores de la CYP3A4

La coadministración de la rifampicina con el ticagrelor disminuyó un 73% la C_{max} del ticagrelor y un 86% su ABC. La C_{max} del metabolito activo no varió y su ABC disminuyó un 46%. Se prevé que otros inductores de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) también reducirán la exposición al ticagrelor y quizás la eficacia de BRILINTA®.

Ciclosporina (P-gp e inhibidor de CYP3A)

La coadministración de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor incrementó la C_{max} y AUC de ticagrelor 2.3 y 2.8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó un 32% y la C_{max} se redujo un 15% en presencia de ciclosporina. No se observó efecto de ticagrelor sobre los niveles sanguíneos de ciclosporina.

Otros

Los estudios sobre interacciones farmacológicas clínicas mostraron que la coadministración del ticagrelor con la heparina, la enoxaparina y el ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor ni en las de su metabolito activo.

La coadministración del ticagrelor con la heparina no tuvo ningún efecto en la heparina, según las determinaciones del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y del tiempo de coagulación activado (TCA). La coadministración del ticagrelor con la enoxaparina no tuvo ningún efecto en la enoxaparina según la determinación del factor Xa.

Se ha informado una exposición retardada y disminuida a los inhibidores orales de P2Y12, incluido el ticagrelor y su metabolito activo, en pacientes tratados con morfina (aproximadamente 35% de reducción en ticagrelor). Esta interacción puede estar relacionada con la motilidad gastrointestinal reducida y, por tanto, se aplica a otros opiáceos. La relevancia clínica es desconocida.

Efectos de BRILINTA® en otros medicamentos

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4 Simvastatina

La coadministración del ticagrelor con la simvastatina aumentó un 81% la Cmax de la simvastatina y un 56% su ABC, y aumentó un 64% la Cmax del metabolito ácido de la simvastatina y un 52% su ABC, con aumentos individuales de 2 a 3 veces. Se recomienda tener en cuenta la posible importancia clínica de la magnitud y amplitud de estos cambios de exposición en pacientes que requieren dosis superiores a 40 mg de simvastatina. La simvastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. BRILINTA® puede ejercer un efecto similar en la lovastatina, pero no se prevén efectos de importancia clínica en otras estatinas.

Atorvastatina

La coadministración de la atorvastatina con el ticagrelor aumentó un 23% la Cmax de la atorvastatina (ácido) y un 36% su ABC. Se observaron aumentos similares del ABC y la Cmax de todos los metabolitos ácidos de la atorvastatina. Se considera, sin embargo, que tales aumentos carecen de importancia clínica.

Fármacos metabolizados por la forma CYP2C9 – Tolbutamida

La coadministración del ticagrelor con la tolbutamida no modificó las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos fármacos, lo cual indica que el ticagrelor no inhibe la CYP2C9 y que es improbable que altere el metabolismo mediado por la CYP2C9 de fármacos como la warfarina y la tolbutamida.

Anticonceptivos orales

La coadministración del ticagrelor con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol aumentó aproximadamente un 20% la exposición al etinilestradiol, pero no modificó la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevén efectos de importancia clínica en la eficacia del anticonceptivo oral tras la coadministración de BRILINTA® con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol.

Digoxina (sustrato de la P-gp)

La coadministración del ticagrelor aumentó un 75% la Cmax de la digoxina y un 28% su ABC.

En consecuencia, se recomienda una supervisión clínica y de laboratorio adecuada al coadministrar BRILINTA® con fármacos dependientes de la PgP con un estrecho margen terapéutico, por ejemplo, la digoxina.

Rosuvastatina (sustrato de BCRP, proteína de resistencia al cáncer de mama)

Se ha demostrado que ticagrelor aumenta las concentraciones de rosuvastatina, lo que puede provocar un mayor riesgo de miopatía. Se deben considerar los beneficios de la prevención de eventos cardiovasculares adversos importantes mediante el uso de rosuvastatina y los riesgos del aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.

Otros tratamientos concomitantes

En los estudios clínicos, BRILINTA® se administró frecuentemente con distintos medicamentos necesarios para tratar afecciones concomitantes tales como ácido acetilsalicílico, heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Dichos estudios no revelaron interacciones adversas de importancia clínica.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1-2024 (VV-RIM-07586549 v 1.0) y la información para prescribir Versión 2-2024 (VV-RIM-07520011 Versión 1.0) allegados mediante Radicado 20241324194.

3.4.1.2 BRILINTA® 90 mg

Expediente : 20039341
Radicado : 20211159399 / 20231168865 / 20241327952
Fecha : 17/12/2024
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S

Composición: Cada tableta recubierta contiene ticagrelor 90 mg.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Brilinta® está indicado para ser coadministrado con ácido acetilsalicílico (asa) para la prevención de episodios atero-trombóticos en pacientes adultos con síndromes coronarios agudos (angina inestable, infarto de miocardio con o sin elevación del segmento st), lo cual incluye a los pacientes que reciben un tratamiento médico y aquellos sometidos a angioplastia coronaria percutánea o a una intervención de revascularización coronaria por puenteo vascular

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024016935 emitido mediante Acta No. 07 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.1.9.1, 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.

- Modificación de indicaciones.
- Modificación dosificación.
- Modificación de precauciones o advertencias.
- Modificación de interacciones.
- Modificación de reacciones adversas.
- Inserto Versión 1-2024 (VV-RIM-07586549 v 1.0) allegado mediante radicado 20241327952
- IPP Versión 2-2024 (VV-RIM-07520011Versión 1.0) allegado mediante radicado 20241327952

CONCEPTO: Revisada la información allegada en los Radicados 20211159399 / 20231168865 / 20241327952, referente al producto Brilinta®, tableta recubierta contiene ticagrelor 90 mg, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta respuesta al Auto No. 2024016935 basado en el concepto emitido en el Acta No 7 de 2024 numeral 3.1.9.1.

En cuanto al primer requerimiento, relacionado con el ítem posología y advertencias, para que el interesado demuestre *“que pasar de terapia antiplaquetaria dual (DAPT) después de tres meses a monoterapia con ticagrelor es superior pasar a monoterapia a ácido acetil salicílico (AAS)”*.

El interesado respondió argumentando que actualmente no existen estudios clínicos directos que comparen la monoterapia con ASA frente a la monoterapia con ticagrelor tras DAPT, ni investigaciones que evalúen específicamente el cambio de DAPT con ticagrelor a ASA como monoterapia.

En su análisis, revisó evidencia disponible sobre el uso de ASA como monoterapia en pacientes con síndrome coronario agudo (ACS) sometidos a intervención coronaria percutánea (PCI). Esta revisión incluyó 18 ensayos clínicos aleatorizados en los que participaron más de 36000 pacientes, aunque solo una fracción de ellos había sido tratada previamente con ticagrelor. Los resultados de estos estudios fueron heterogéneos; si bien la mayoría de los ensayos de no inferioridad fueron técnicamente exitosos, los beneficios en cuanto a reducción de eventos isquémicos o mortalidad no fueron consistentes, y la ventaja en cuanto a disminución de sangrados fue modesta.

También examinó cuatro metaanálisis. En ellos, se encontró que las estrategias que empleaban inhibidores P2Y12 como ticagrelor después de una DAPT corta eran, en general, más favorables en términos de seguridad (menor riesgo de sangrado y muerte) y mantenían eficacia clínica, en comparación con la continuación de DAPT o el uso de ASA como monoterapia. En particular, el análisis más reciente (Shoji et al., 2023) concluyó que tres meses de DAPT seguidos de ticagrelor como monoterapia fue la estrategia asociada

con menor riesgo de sangrado sin comprometer la protección frente a eventos como infarto, accidente cerebrovascular o muerte.

Al segundo requerimiento, para que ajuste la indicación únicamente “En pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico”, responde que acepta la recomendación.

Con base en los argumentos presentados, la Sala encuentra que las modificaciones fueron ajustadas por el interesado de acuerdo con lo definido en el Auto No. 2024019047, por tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones.

BRILINTA® 60 mg está indicado en pacientes con una historia de infarto de miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) y alto riesgo de desarrollar un evento trombótico.

Nueva dosificación.

En pacientes con una historia de Infarto de Miocardio (IM ocurrido por lo menos un año antes) no se requiere dosis de carga de **BRILINTA®**, y la dosis recomendada es 60 mg dos veces al día.

Se recomienda tratamiento a largo plazo, a menos que esté clínicamente indicado discontinuar la administración de **BRILINTA®**.

Los pacientes que estén tomando **BRILINTA®**, también deben tomar una dosis baja diaria de mantenimiento de ácido acetil salicílico (ASA) de 75-150 mg, a menos que esté específicamente contraindicado.

Los pacientes pueden iniciar tratamiento con **BRILINTA® 60 mg** dos veces al día, independientemente de su régimen antiplaquetario previo, y sin tener en cuenta si ha transcurrido o no un lapso de tiempo en el tratamiento.

Los pacientes deben discontinuar su terapia antiplaquetaria actual antes de iniciar **BRILINTA®**, con una dosis baja de ASA en la siguiente dosis programada.

Los pacientes a quienes se les inició tratamiento con **BRILINTA® 90 mg** dos veces al día en el momento del evento agudo, después de un año pueden continuar el tratamiento con 60 mg dos veces al día sin interrupción.

Dosis omitida

Deben evitarse las interrupciones del tratamiento. El paciente que haya omitido una dosis de **BRILINTA®** deberá tomar su siguiente dosis a la hora programada.

Suspensión prematura

La suspensión prematura de cualquier tratamiento antiplaquetario, incluido BRILINTA®, podría aumentar el riesgo de muerte de origen cardiovascular, de infarto de miocardio, o accidente cerebrovascular debido a la enfermedad subyacente del paciente.

Cambio de medicamento

En pacientes que tienen un evento de SCA, la dosis de carga de 180 mg debe administrarse tan pronto como sea posible independientemente de cualquier tratamiento antiplaquetario previo.

Los médicos que deseen cambiar a los pacientes, con un evento SCA anterior, a BRILINTA® deben administrar la primera dosis de este fármaco 24 horas después de la última dosis del otro medicamento antiplaquetario.

Administración

Los comprimidos BRILINTA® para administración oral pueden tomarse con o sin alimentos.

Para pacientes que estén incapacitados para deglutir la(s) tableta(s) entera, las tabletas de BRILINTA® se pueden triturar para convertirlas en un polvo fino y mezclarlas en medio vaso de agua y beberlas inmediatamente. El vaso se debe enjuagar con medio vaso adicional de agua y beber el contenido. La mezcla también se puede administrar a través de una sonda nasogástrica (CH8 o mayor). Es importante purgar la sonda nasogástrica con agua después de administrar la mezcla.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BRILINTA® en pacientes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (véase la sección “Propiedades farmacocinéticas”).

Pacientes con insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. BRILINTA® no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave y la información sobre el tratamiento de pacientes con daño hepático moderado es limitada.

Nuevas precauciones o advertencias

Riesgo de sangrado

Al igual que sucede con otros antiagregantes plaquetarios, el uso de BRILINTA® en pacientes con un riesgo de sangrado elevado debe ponderarse frente a los beneficios

esperados en materia de prevención de episodios trombóticos. Cuando exista una indicación clínica, BRILINTA® debe usarse con precaución en los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes propensos a sufrir sangrado (por ejemplo, por un traumatismo o una intervención quirúrgica recientes, por un sangrado gastrointestinal activo o reciente o debido a insuficiencia hepática moderada) o quienes tienen un mayor riesgo de trauma. BRILINTA® está contraindicado en pacientes con sangrado patológico activo y en aquellos con antecedentes de hemorragia intracraneal o insuficiencia hepática grave (véase la sección “Contraindicaciones”).
- Pacientes tratados en forma concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de sangrado (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos [AINE], fibrinolíticos y/o anticoagulantes orales en las 24 horas previas a la administración de BRILINTA®).

Se ha demostrado que suspender el AAS después de 3 meses y continuar con BRILINTA como terapia antiplaquetaria única reduce el riesgo de hemorragia, sin que se observe un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), en pacientes con SCA que se han sometido a un procedimiento de ICP. La decisión de discontinuar el AAS y continuar con BRILINTA como terapia antiplaquetaria única en pacientes con un mayor riesgo de sangrado debe basarse en el juicio clínico considerando el riesgo de sangrado versus el riesgo de eventos trombóticos.

La transfusión de plaquetas no revirtió el efecto antiplaquetario de BRILINTA® en voluntarios sanos y es poco probable que sea de beneficio clínico en pacientes con sangrado.

Dado que la coadministración de BRILINTA® y desmopresina no redujo el tiempo de sangrado de referencia, es improbable que la desmopresina sea eficaz para tratar hemorragias clínicas.

El tratamiento con antifibrinolíticos (ácido aminocaproico o ácido tranexámico) y con el factor VIIa recombinante puede aumentar la hemostasia. Una vez identificada y controlada la causa del sangrado, podrá reanudarse el tratamiento con BRILINTA®.

Cirugía

- Antes de una intervención quirúrgica, el médico debe tomar en cuenta el perfil clínico de cada paciente para determinar el momento idóneo para suspender el tratamiento con BRILINTA®, así como los beneficios y riesgos de continuar el tratamiento antiplaquetario.
- Debido a la unión reversible de BRILINTA®, el restablecimiento de la agregación plaquetaria es más rápido que con el clopidogrel. En el estudio OFFSET, la media de la inhibición de la agregación plaquetaria (IAP) conseguida con BRILINTA® 72 horas después de la administración fue comparable a la observada 120 horas después de la administración del clopidogrel. La desaparición más rápida del efecto podría reducir

el riesgo de complicaciones hemorrágicas, por ejemplo, en los cuadros en los que es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento antiplaquetario debido a una intervención quirúrgica o un traumatismo.

- En los pacientes del estudio PLATO sometidos a una intervención de revascularización coronaria, BRILINTA® se asoció con una incidencia de sangrado mayor similar a la observada con el clopidogrel en cada uno de los días posteriores a la suspensión del tratamiento, salvo en el Día 1 en el que la incidencia de sangrado mayor fue más alta con BRILINTA®.
- Si se ha programado una cirugía y si no se desea el efecto antiplaquetario, el tratamiento con BRILINTA® debe suspenderse 5 días antes de la cirugía (véase la sección “Propiedades Farmacodinámicas”).

Pacientes con accidente cerebrovascular isquémico previo

Los pacientes con SCA y accidente cerebrovascular isquémico previo pueden ser tratados con BRILINTA® hasta por 12 meses (Estudio PLATO).

En PEGASUS, no se incluyeron pacientes con historia de IM y accidente cerebrovascular isquémico previo.

Por lo tanto, en ausencia de datos se recomienda tener precaución para el tratamiento de más de un año de duración.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada

La experiencia existente con BRILINTA® es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada; por lo tanto, se recomienda tener precaución en estos pacientes. BRILINTA® está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave.

Bradiarritmia

Una supervisión del ECG con el monitor de Holter ha demostrado una mayor frecuencia de pausas ventriculares generalmente asintomáticas durante el tratamiento con ticagrelor en comparación con clopidogrel. En los estudios de fase III que evaluaron la seguridad y eficacia de BRILINTA, los eventos bradiarrítmicos se informaron en una frecuencia similar para ticagrelor y comparadores (placebo, clopidogrel y AAS)., Los pacientes con un riesgo elevado de episodios bradicárdicos (por ejemplo, pacientes sin marcapasos con síndrome de disfunción del nodo sinusal, bloqueo auriculoventricular (AV) de grado 2 ó 3 o síncope asociado con bradicardia) han sido excluidos del estudio de desenlace de BRILINTA®. En consecuencia, dada la experiencia clínica limitada, se recomienda precaución en estos pacientes.

Durante el periodo post-comercialización se han notificado acontecimientos bradiarrítmicos y bloqueos AV en pacientes en tratamiento con BRILINTA, principalmente en pacientes con SCA, donde la isquemia cardiaca y los fármacos concomitantes que reducen la frecuencia cardiaca o afectan a la conducción cardiaca son potenciales factores de confusión. El estado clínico del paciente y la medicación concomitante deben evaluarse como posibles causas antes de ajustar el tratamiento.

Disnea

Se ha reportado disnea usualmente de intensidad leve a moderada que generalmente se resuelve sin necesidad de discontinuar el tratamiento, en pacientes tratados con BRILINTA®. Aún no se ha dilucidado el mecanismo subyacente. Si un paciente reporta disnea nueva, prolongada o empeoramiento de la misma, esto debe ser investigado completamente y si no se tolera, el tratamiento con BRILINTA® debe ser suspendido.

Apnea central del sueño

Se ha notificado apnea central del sueño, incluida la respiración de Cheyne-Stokes en el entorno posterior a la comercialización en pacientes que toman BRILINTA. Si se sospecha apnea central del sueño, se puede considerar una evaluación clínica adicional.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica se ha informado muy pocas veces con el uso de BRILINTA. La PTT es una condición grave y requiere tratamiento inmediato.

Interferencia con pruebas de laboratorio.

Pruebas de función plaquetaria para diagnosticar la trombocitopenia inducida por heparina (TIH).

Se informaron resultados falsos negativos en la prueba de función plaquetaria para trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes a los que se administró ticagrelor.

Esto se relaciona con la inhibición del receptor P2Y12 en donantes sanos de plaquetas en la prueba con ticagrelor en suero/plasma de pacientes. Se requiere información sobre el tratamiento concomitante con ticagrelor para la interpretación de las pruebas de función plaquetaria TIH.

Antes de considerar la interrupción de ticagrelor, se debe evaluar el beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento, teniendo en cuenta tanto el estado protrombótico de TIH como el aumento del riesgo de sangrado con anticoagulante concomitante y tratamiento con ticagrelor.

Otros

Dado que en el Estudio PLATO se observó una relación entre la dosis de mantenimiento de ASA y la eficacia relativa del ticagrelor con respecto al clopidogrel, no se recomienda coadministrar el ticagrelor con dosis de mantenimiento de ASA elevadas (> 300 mg) (véase la “Propiedades Farmacodinámicas”).

Debe evitarse la coadministración de BRILINTA® con inhibidores potentes de la forma CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, claritromicina, nefazadona, ritonavir y atazanavir) porque puede aumentar considerablemente la exposición a BRILINTA® (véase la sección “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Suspensión del tratamiento

Los pacientes que deben suspender el tratamiento con BRILINTA® corren un mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos o accidente cerebrovascular. Debe evitarse la suspensión prematura del tratamiento. Si es preciso interrumpir temporalmente el tratamiento con BRILINTA® a raíz de una reacción adversa, debe reanudarse a la brevedad posible cuando los beneficios esperados superen los riesgos asociados con la reacción adversa o una vez que se haya resuelto la reacción adversa.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de BRILINTA ha sido evaluado en un amplio programa de desarrollo donde más de 58.000 pacientes y voluntarios sanos han recibido ticagrelor. A continuación, se presentan los datos sobre las reacciones adversas a medicamentos identificadas en estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización con ticagrelor, incluyendo información de estudios clínicos específicos de las indicaciones aprobadas (PLATO, PEGASUS y THALES).

En PLATO, los pacientes tratados con BRILINTA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento en estudio debido a eventos adversos que los pacientes con clopidogrel (7,4% para ticagrelor 90 mg dos veces al día frente al 5,4% para clopidogrel 75 mg una vez al día).

En PEGASUS, los pacientes con BRILINTA presentaron una mayor incidencia de interrupción del medicamento de estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (16,1% para ticagrelor 60 mg dos veces al día con ASA frente al 8,5% para el tratamiento con ASA solo).

En THALES, los pacientes en BRILINTA en combinación con ASA tuvieron una mayor incidencia de interrupción del medicamento del estudio debido a eventos adversos en comparación con el tratamiento ASA solo (9,7% para ticagrelor 90 mg dos veces al día en combinación con ASA frente al 7,6% para el tratamiento con ASA solo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con ticagrelor fueron sangrado y disnea.

Lista tabulada de reacciones adversas al medicamento

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos con BRILINTA® se enumeran según la terminología MedDRA, por el sistema de clasificación de órganos [System Organ Class (SOC)] y el tipo de frecuencia determinada por los estudios PEGASUS y PLATO en la tabla 1. Dentro de cada categoría de sistema de clasificación de órganos y frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las frecuencias se clasifican de acuerdo con las siguientes convenciones: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 – Reacciones adversas al medicamento observadas en los estudios clínicos

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</i>			Sangrado de tumores ^b
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Trastornos sanguíneos, sangrado ^c		
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Hiperuricemia ^a	Gota	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>			Confusión
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		Mareo Síncope	Hemorragia intracraneal ¹
<i>Trastornos oftalmológicos</i>			Hemorragia ocular ^d
<i>Trastornos del oído y laberinto</i>		Vértigo	Hemorragia del oído
<i>Trastornos vasculares</i>		Hipotensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Disnea	Sangrados del sistema respiratorio ^e	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		Hemorragia gastrointestinal ^f , Diarrea, Náuseas	Hemorragia retroperitoneal
<i>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</i>		Sangrado subcutáneo o dérmico ^g , Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y hueso</i>			Sangrado muscular ^h

Clasificación de sistema orgánico	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos renales y urinarios		Sangrado del tracto urinario ⁱ	
Trastornos del sistema reproductivo y del seno			Sangrado del sistema reproductivo ^j
Investigaciones		Creatinina sérica aumentada ^a	
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimientos		Hemorragia post-procedimiento, sangrados traumáticos ^k	

^a Frecuencias derivadas de observaciones de laboratorio (ácido úrico hasta > ULN desde el nivel basal, por debajo o dentro del rango de referencia. Incrementos de la creatinina >50% desde el nivel basal) y frecuencia no cruda de reporte de eventos adversos).

^b por ej. sangrado por cáncer vesical, cáncer gástrico, cáncer de colon.

^c por ej. tendencia aumentada a equimosis, hematoma espontáneo, diátesis hemorrágica.

^d por ej. hemorragia conjuntival, retiniana, intraocular.

^e por ej. epistaxis, hemoptisis.

^f por ej. hemorragia gingival, hemorragia rectal, hemorragia de úlcera gástrica.

^g por ej. equimosis, hemorragia cutánea, petequias.

^h por ej. hemartrosis, hemorragia muscular.

ⁱ por ej. hematuria, cistitis hemorrágica.

^j por ej. hemorragia vaginal, hematospermia, hemorragia postmenopáusica.

^k por ej. contusión, hematoma traumático, hemorragia traumática.

^l e. hemorragia intracraneal espontánea, relacionada con un procedimiento o por trauma.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de BRILINTA®. Debido a que estas reacciones son voluntariamente reportadas a partir de una población de tamaño desconocido, no siempre es posible estimar de forma exacta su frecuencia.

- **Trastornos sanguíneos:** púrpura trombocitopénica trombótica.
- **Trastornos cardíacos:** bradiarritmia, bloqueo AV.
- **Trastornos del sistema inmunológico:** Reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.
- **Trastornos del sistema nervioso:** Apnea central del sueño incluyendo respiración de Cheyne-Stokes.
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Erupción (rash).

Descripción de reacciones adversas al medicamento selectas

Hallazgos de sangrado en el PLATO

La Tabla 2 muestra una presentación general de las reacciones hemorrágicas notificadas durante el Estudio PLATO.

Tabla 2 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 12 meses (PLATO)

Puntos finales de seguridad	BRILINTA 90 mg Dos veces al día N=9235		Clopidogrel 75 mg Una vez al día N=9186	valor p
	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	
PLATO- Categorías de sangrado				
Variable principal de seguridad Sangrado total mayor definido por PLATO	11.6	1.04 (0.95, 1.13)	11.2	0.4336
Variables secundarias PLATO sangrado fatal o que pone en peligro la vida	5.8	1.03 (0.90, 1.16)	5.8	0.6988
PLATO sangrado total mayor o menor	16.1	1.11 (1.03, 1.20)	14.6	0.0084
PLATO sangrado mayor no asociado con una intervención de revascularización coronaria	4.5	1.19 (1.02, 1.38)	3.8	0.0264
PLATO sangrado mayor no relacionado con algún procedimiento	3.1	1.31 (1.08, 1.60)	2.3	0.0058
PLATO sangrado mayor o menor no relacionado con algún procedimiento	5.9	1.39 (1.21, 1.60)	4.3	<0.0001
Categorías de sangrado según la escala TIMI				
Sangrado mayor TIMI	7.9	1.03 (0.93, 1.15)	7.7	0.5669
Sangrado mayor o menor TIMI	11.4	1.05 (0.96, 1.15)	10.9	0.3272

Definiciones de categoría de sangrado:

PLATO Sangrado Mayor fatal o que pone en peligro la vida: sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera vasopresores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina O ≥4 unidades de glóbulos rojos transfundidos.

PLATO Otro sangrado Mayor: Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO sangrado Menor: Requiere intervención médica para detener o tratar la hemorragia.

Sangrado mayor TIMI: sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Sangrado Menor TIMI: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

En el Estudio PLATO no hubo una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en cuanto al tiempo hasta el primer evento de la categoría “Sangrado total mayor” según la definición del estudio PLATO. En el estudio se notificaron pocos eventos de sangrados fatales: 20 (0.2%) con BRILINTA® 90 mg dos veces al día y 23 (0.3%) con el clopidogrel 75 mg una vez al día. Tras incluir los sangrados menores, la incidencia de sangrado mayor y menor combinados según la definición del estudio PLATO fue significativamente mayor con BRILINTA® que con el clopidogrel. No se observó una diferencia significativa entre BRILINTA® y el clopidogrel en lo que se refiere a la incidencia total de eventos de sangrado según la escala TIMI.

Sangrado relacionado con una intervención de revascularización coronaria: En el estudio PLATO, 42% de los 1584 pacientes (12% de la cohorte) que fueron sometidos a cirugía de

CABG tuvieron un sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida, definida por el PLATO, sin diferencia entre los grupos de tratamiento. Ocurrió sangrado fatal a causa de la CABG en 6 pacientes en cada grupo de tratamiento.

Sangrado no relacionado con una intervención de revascularización coronaria y sin relación con el procedimiento: BRILINTA® y Clopidogrel no difirieron en cuanto a sangrado mayor fatal o que pone en peligro la vida no relacionado con una intervención de revascularización coronaria según la definición del estudio PLATO, pero el “sangrado mayor total” según la definición del estudio PLATO, el “sangrado mayor según la escala TIMI” y el “sangrado mayor + menor según la escala TIMI” fueron más frecuentes con ticagrelor.

De modo similar, al retirar todo sangrado relacionado con el procedimiento, ocurrió más sangrado con ticagrelor que con clopidogrel (Tabla 2). La discontinuación del tratamiento debido a sangrado no relacionado con el procedimiento fue más frecuente con ticagrelor (2.9%) que con clopidogrel (1.2%; $p<0.001$).

La edad, el sexo, el peso, la raza, la región geográfica, condiciones concurrentes, tratamiento concomitante y los antecedentes médicos, incluyendo un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio previo, no predijeron ni el sangrado global o sangrado mayor definido por el PLATO no relacionado con el procedimiento. De este modo, no se identificó ningún grupo particular con un riesgo de presentar alguna de las categorías de sangrado.

Sangrado intracraneal: Se produjeron más sangrados intracraneales no relacionados con el procedimiento con ticagrelor (n=27 sangrados en 26 pacientes, 0.3%) que con clopidogrel (n=14 sangrados, 0.2%), de los cuales 11 con ticagrelor y 1 con clopidogrel fueron fatales.

No hubo diferencia en los sangrados globales fatales. El porcentaje de sangrado intracraneal fue bajo en ambos grupos de tratamiento, teniendo en cuenta la significativa comorbilidad y factores de riesgo cardiovasculares de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en el PEGASUS

En la Tabla 3 se muestra el resultado global de eventos de sangrado en el Estudio PEGASUS.

Tabla 3 – Análisis de eventos globales de sangrado, estimado de Kaplan-Meier de las tasas de sangrado según tratamiento a los 36 meses (PEGASUS)

	BRILINTA® 60 mg dos veces al día con ASA N=6958		ASA solo N=6996	
Puntos finales de seguridad	KM%	Índice de riesgo (IC 95%)	KM%	Valor p
Categorías de sangrado definidas por el TIMI				

TIMI Mayor	2.3	2.32 (1.68, 3.21)	1.1	<0.0001
Fatal	0.3	1.00 (0.44, 2.27)	0.3	1.0000
HIC	0.6	1.33 (0.77, 2.31)	0.5	0.3130
Otros TIMI Mayor	1.6	3.61 (2.31, 5.65)	0.5	<0.0001
TIMI Mayor o Menor	3.4	2.54 (1.93, 3.35)	1.4	<0.0001
TIMI Mayor o Menor o que requirió atención médica	16.6	2.64 (2.35, 2.97)	7.0	<0.0001
Categorías de sangrado definidas por PLATO				
Mayor PLATO	3.5	2.57 (1.95, 3.37)	1.4	<0.0001
Fatal/Que pone en peligro la vida	2.4	2.38 (1.73, 3.26)	1.1	<0.0001
Otros PLATO mayor	1.1	3.37 (1.95, 5.83)	0.3	<0.0001
PLATO Mayor o Menor	15.2	2.71 (2.40, 3.08)	6.2	<0.0001

Definiciones de categoría de sangrado:

TIMI Mayor: Sangrado fatal, O cualquier sangrado intracraneal, O signos clínicamente evidentes de hemorragia asociada con una caída en la hemoglobina (Hgb) ≥ 50 g/L, o cuando la Hgb no está disponible, un descenso de 15% en el hematocrito (Hct).

Fatal: Un evento de sangrado que condujo directamente a la muerte en el término de 7 días.

HIC: Hemorragia intracraneal.

Otro TIMI Mayor: Sangrado Mayor TIMI no HIC no fatal.

TIMI menor: Clínicamente aparente con disminución de 30-50 g/L en la hemoglobina.

TIMI que requirió atención médica: Requirió intervención, O condujo a hospitalización, O suscitó evaluación rápida.

PLATO Mayor fatal/que pone en peligro la vida: Sangrado fatal O cualquier sangrado intracraneal, O intrapericárdico con taponamiento cardíaco, O con shock hipovolémico o hipotensión severa que requiera vasopresores/inotrópicos o cirugía, O clínicamente aparente con reducción >50 g/L en la hemoglobina o ≥ 3 unidades de glóbulos rojos transfundidos, O

Otro PLATO Mayor: Significativamente incapacitante, O clínicamente aparente con reducción de 30-50 g/L en la hemoglobina, O transfusión de 2-3 unidades de glóbulos rojos.

PLATO Menor: Requiere intervención médica para detener o tratar el sangrado.

En PEGASUS, el sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg dos veces al día fue mayor que con ASA solo. No se observó aumento del sangrado en cuanto a sangrado fatal, y solo se encontró un incremento menor en las hemorragias intracraneales, en comparación con el tratamiento con solo ASA. Se produjeron pocos eventos de sangrado fatal en el estudio, 11 (0.3%) con BRILINTA® 60 mg y 12 (0.3%) con tratamiento con solo ASA. El riesgo aumentado observado de sangrado Mayor TIMI con BRILINTA® 60 mg se debió

principalmente a una frecuencia más alta de Otro sangrado Mayor TIMI determinado por eventos en el SOC gastrointestinal.

Se observaron patrones de sangrado aumentados similares a sangrado Mayor TIMI para las categorías de sangrado Mayor o Menor TIMI y Mayor definido por PLATO y Mayor o Menor definido por PLATO (véase Tabla 3). La discontinuación del tratamiento fue más frecuente con BRILINTA® 60 mg comparado con tratamiento con ASA solo (6.2% y 1.5%, respectivamente). La mayoría de estos sangrados fueron de menor severidad (clasificados como TIMI que requirió atención médica), por ej. epistaxis, equimosis y hematomas.

El perfil de sangrado con BRILINTA® 60 mg fue consistente a través de múltiples subgrupos predefinidos (por ej. según edad, género, peso, raza, región geográfica, condiciones concurrentes, terapia concomitante e historia médica) para sangrado Mayor TIMI, Mayor o Menor TIMI, y eventos de sangrado Mayor definidos por PLATO.

Sangrado intracraneal: Se reportaron HICs espontáneas a tasas similares para BRILINTA® 60 mg y tratamiento con ASA solo (n=13, 0.2% en ambos grupos de tratamiento). Las HICs traumáticas y como resultado de procedimientos mostraron un incremento menor con el tratamiento con BRILINTA® 60 mg (n=15, 0.2%) comparado con ASA solo (n=10, 0.1%). Se produjeron 6 HICs fatales con BRILINTA® 60 mg y 5 HICs fatales con tratamiento con ASA solo. La incidencia de sangrado intracraneal fue baja en ambos grupos de tratamiento dada la morbilidad significativa y factores de riesgo cardiovascular de la población en estudio.

Hallazgos de sangrado en THALES

El resultado general de los eventos hemorrágicos en el estudio THALES se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4 Análisis de eventos hemorrágicos, estimación de Kaplan-Meier de tasas de sangrado por tratamiento a los 30 días (THALES)^a

	BRILINTA 90 mg dos veces al día con ASA N=5523			ASA solo N=5493		
Desenlaces de seguridad	Pacientes con eventos	KM%	Hazard Ratio (95% CI)	Pacientes con eventos	KM%	Valor p
GUSTO-categorías de sangrado definidas						
GUSTO Severo	28 (0.5%)	0.5%	3.99 (1.74, 9.14)	7 (0.1%)	0.1%	0.001
GUSTO Severo o Moderado	36 (0.7%)	0.6%	3.27 (1.67, 6.43)	11 (0.2%)	0.2%	<.001

GUSTO severo: cualquiera de las siguientes: hemorragia fatal, hemorragia intracraneal (excluyendo las transformaciones hemorrágicas asintomáticas de los infartos isquémicos cerebrales y excluyendo las microhemorragias <10 mm evidentes sólo en imágenes por resonancia magnética gradiente-eco), sangrado que causó compromiso hemodinámico que requirió (por ejemplo, presión arterial sistólica <90 mm Hg que requirió reemplazo de sangre o líquido, o apoyo vasopresor/inotrópico, o intervención quirúrgica).

GUSTO Moderado: Sangrado que requiere transfusión de sangre entera o glóbulos rojos envasados sin compromiso hemodinámico (como se define anteriormente).

^a Conjunto completo de análisis — análisis de intención de tratar: incluyó a todos los pacientes aleatorizados independientemente de su adhesión al protocolo y la participación continuada en el estudio.

En THALES, la tasa de sangrado severo según la categoría de GUSTO para BRILINTA 90 mg dos veces al día en combinación con ASA fue mayor que para ASA sola. Se observó un patrón de sangrado similar para la categoría de sangrado GUSTO Severo o Moderado (ver Tabla 4). Debido al bajo número de eventos hemorrágicos graves GUSTO, no se puede

sacar ninguna conclusión sobre el riesgo de sangrado en los subgrupos. La interrupción del tratamiento por hemorragia fue más frecuente con BRILINTA 90 mg con ASA en comparación con la terapia ASA sola (2,9% y 0,6%, respectivamente).

Hemorragia intracraneal y hemorragia fatal: En total, hubo 21 hemorragias intracraneales (ICHs) (19 espontáneas, 1 traumáticas, 1 procedimiento) para BRILINTA 90 mg con ASA y 6 ICHs (3 espontáneos, 2 traumáticos, 1 procedimiento) para ASA sola. Se produjeron hemorragias mortales en 11 pacientes (10 ICHs mortales, 1 hemorragia gastrointestinal fatal) para BRILINTA 90 mg con ASA y en 2 pacientes (2 ICHs mortales) para ASA sola.

Disnea

En el estudio PLATO, reacciones adversas de disnea fueron reportadas en 13.8% de los pacientes del grupo del ticagrelor 90 mg dos veces al día y en 7.8% de los pacientes del grupo del clopidogrel 75 mg una vez al día. La mayoría de las RA reportadas de disnea fueron de intensidad leve a moderada y a menudo se resolvieron sin la necesidad de interrumpir el tratamiento. La disnea se observó generalmente durante la fase inicial del tratamiento, y el 87% de los pacientes que presentaron disnea sufrieron un solo episodio.

Reacciones adversas serias de disnea se presentaron en 0.7% del grupo tomando ticagrelor y 0.4% del grupo tomando clopidogrel. Los pacientes que presentaron disnea tendieron a ser de edad más avanzada y a padecer con mayor frecuencia disnea, ICC, EPOC o asma antes del estudio. Los resultados del estudio PLATO no indican que la mayor frecuencia con BRILINTA® se deba a la aparición o al empeoramiento de una cardiopatía o neumopatía. No hubo indicación alguna de que BRILINTA® afectara la función pulmonar.

En PEGASUS, se reportó disnea en el 14.2% de pacientes que estaban tomando BRILINTA® 60 mg dos veces al día y en el 5.5% de pacientes tratados con ASA solo. Al igual que el PLATO, la mayor parte de la disnea reportada fue de intensidad leve a moderada.

En THALES, la disnea condujo a la interrupción del estudio del fármaco en el 1,0% y 0,2% de los pacientes que tomaron BRILINTA 90 mg en combinación con ASA vs. sólo ASA, respectivamente.

Sobredosis

No se conoce actualmente ningún antídoto capaz de revertir los efectos de BRILINTA®, y BRILINTA® no es dializable. Para tratar una sobredosis conviene seguir la práctica médica convencional aplicable localmente. El efecto previsible de una sobredosis de BRILINTA® es una prolongación de la duración del riesgo hemorrágico asociado con la inhibición de la agregación plaquetaria. En caso de hemorragia deben tomarse medidas de apoyo adecuadas.

Las dosis únicas de ticagrelor de hasta 900 mg son bien toleradas. La toxicidad gastrointestinal limitó la dosis en un estudio sobre dosis únicas crecientes. Las otras

reacciones adversas de importancia clínica que pueden producirse tras una sobredosis incluyen disnea y asistolias.

En caso de sobredosis deben vigilarse estos efectos adversos potenciales y considerarse la posibilidad de instaurar una supervisión del ECG.

Nuevas interacciones:

Interacciones farmacológicas

Efectos de otros medicamentos en BRILINTA®

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4

Ketoconazol (potente inhibidor de la CYP3A4). La coadministración del ketoconazol con el ticagrelor produjo aumentos de 2.4 veces de la concentración plasmática máxima (C_{max}) del ticagrelor y de 7.3 veces de su área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (ABC). La C_{max} y el ABC del metabolito activo disminuyeron un 89% y un 56%, respectivamente. Se prevé que otros inhibidores potentes de la CYP3A4 (claritromicina, nefazodona, ritonavir y atazanavir) tendrán efectos similares, por lo que no deben coadministrarse con BRILINTA® (véase la sección “Advertencias y precauciones especiales de uso”).

Diltiazem (inhibidor moderado de la CYP3A4). La coadministración del diltiazem con el ticagrelor produjo aumentos del 69% y del 174%, de la C_{max} y el ABC del ticagrelor, respectivamente, así como una disminución del 38% de la C_{max} del metabolito activo, sin alterar su ABC. El ticagrelor no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del diltiazem. BRILINTA® también puede coadministrarse con otros inhibidores moderados de la CYP3A4 (por ejemplo, amprenavir, aprepitant, eritromicina, fluconazol y verapamilo).

Rifampicina y otros inductores de la CYP3A4

La coadministración de la rifampicina con el ticagrelor disminuyó un 73% la C_{max} del ticagrelor y un 86% su ABC. La C_{max} del metabolito activo no varió y su ABC disminuyó un 46%. Se prevé que otros inductores de la CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) también reducirán la exposición al ticagrelor y quizás la eficacia de BRILINTA®.

Ciclosporina (P-gp e inhibidor de CYP3A)

La coadministración de ciclosporina (600 mg) con ticagrelor incrementó la C_{max} y AUC de ticagrelor 2.3 y 2.8 veces, respectivamente. El AUC del metabolito activo aumentó un 32% y la C_{max} se redujo un 15% en presencia de ciclosporina. No se observó efecto de ticagrelor sobre los niveles sanguíneos de ciclosporina.

Otros

Los estudios sobre interacciones farmacológicas clínicas mostraron que la coadministración del ticagrelor con la heparina, la enoxaparina y el ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor ni en las de su metabolito activo.

La coadministración del ticagrelor con la heparina no tuvo ningún efecto en la heparina, según las determinaciones del tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) y del tiempo de coagulación activado (TCA). La coadministración del ticagrelor con la enoxaparina no tuvo ningún efecto en la enoxaparina según la determinación del factor Xa.

Se ha informado una exposición retardada y disminuida a los inhibidores orales de P2Y12, incluido el ticagrelor y su metabolito activo, en pacientes tratados con morfina (aproximadamente 35% de reducción en ticagrelor). Esta interacción puede estar relacionada con la motilidad gastrointestinal reducida y, por tanto, se aplica a otros opiáceos. La relevancia clínica es desconocida.

Efectos de BRILINTA® en otros medicamentos

Fármacos metabolizados por la forma CYP3A4 Simvastatina

La coadministración del ticagrelor con la simvastatina aumentó un 81% la Cmax de la simvastatina y un 56% su ABC, y aumentó un 64% la Cmax del metabolito ácido de la simvastatina y un 52% su ABC, con aumentos individuales de 2 a 3 veces. Se recomienda tener en cuenta la posible importancia clínica de la magnitud y amplitud de estos cambios de exposición en pacientes que requieren dosis superiores a 40 mg de simvastatina. La simvastatina no tuvo ningún efecto en las concentraciones plasmáticas del ticagrelor. BRILINTA® puede ejercer un efecto similar en la lovastatina, pero no se prevén efectos de importancia clínica en otras estatinas.

Atorvastatina

La coadministración de la atorvastatina con el ticagrelor aumentó un 23% la Cmax de la atorvastatina (ácido) y un 36% su ABC. Se observaron aumentos similares del ABC y la Cmax de todos los metabolitos ácidos de la atorvastatina. Se considera, sin embargo, que tales aumentos carecen de importancia clínica.

Fármacos metabolizados por la forma CYP2C9 – Tolbutamida

La coadministración del ticagrelor con la tolbutamida no modificó las concentraciones plasmáticas de ninguno de los dos fármacos, lo cual indica que el ticagrelor no inhibe la CYP2C9 y que es improbable que altere el metabolismo mediado por la CYP2C9 de fármacos como la warfarina y la tolbutamida.

Anticonceptivos orales

La coadministración del ticagrelor con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol aumentó aproximadamente un 20% la exposición al etinilestradiol, pero no modificó la farmacocinética del levonorgestrel. No se prevén efectos de importancia clínica en la eficacia del anticonceptivo oral tras la coadministración de BRILINTA® con la asociación de levonorgestrel y etinilestradiol.

Digoxina (sustrato de la P-gp)

La coadministración del ticagrelor aumentó un 75% la Cmax de la digoxina y un 28% su ABC.

En consecuencia, se recomienda una supervisión clínica y de laboratorio adecuada al coadministrar BRILINTA® con fármacos dependientes de la PgP con un estrecho margen terapéutico, por ejemplo, la digoxina.

Rosuvastatina (sustrato de BCRP, proteína de resistencia al cáncer de mama)

Se ha demostrado que ticagrelor aumenta las concentraciones de rosuvastatina, lo que puede provocar un mayor riesgo de miopatía. Se deben considerar los beneficios de la prevención de eventos cardiovasculares adversos importantes mediante el uso de rosuvastatina y los riesgos del aumento de las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina.

Otros tratamientos concomitantes

En los estudios clínicos, BRILINTA® se administró frecuentemente con distintos medicamentos necesarios para tratar afecciones concomitantes tales como ácido acetilsalicílico, heparina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa, inhibidores de la bomba de protones, estatinas, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores de angiotensina. Dichos estudios no revelaron interacciones adversas de importancia clínica.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 1-2024 (VV-RIM-07586549 v 1.0) y la información para prescribir Versión 2-2024 (VV-RIM-07520011 Versión 1.0) allegados mediante Radicado 20241327952.

3.4.1.3. PICOPREP® POLVO PARA SOLUCIÓN ORAL

Expediente : 20073040
Radicado : 20221276999 / 20251049792
Fecha : 28/02/2025
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición: Picosulfato sódico 10,0 mg/sobre

Forma farmacéutica: Polvo para solución oral

Indicaciones:

Vaciado intestinal previo a exploración radiológica o endoscópica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2024022931 emitido mediante Acta No. 22 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.1., 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.

- Modificación de indicaciones

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto Versión “R-Company Core Data Sheet-15346; Ver.3.0” allegado mediante radicado 20221276999
- IPP Versión “R-Company Core Data Sheet-15346; Ver.3.0” allegado mediante radicado 20221276999

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20221276999 / 20251049792 se solicita evaluación respuesta al Auto No. 2024022931 emitido mediante Acta No. 22 de 2024 SEMNNMB, numeral 3.4.1.1., para el principio activo Picosulfato sódico 10,0 mg/sobre polvo para solución oral (Picoprep®); Así mismo, solicita aprobación de información para prescribir e inserto Versión “R-Company Core Data Sheet-15346; Ver.3.0” allegado mediante Radicado 20221276999.

Al interesado se le realiza el siguiente auto:

“1. Allegar información clínica que contribuya a resolver la controversia que se presenta, por cuanto las referencias bibliográficas mencionadas, no justifican el uso del medicamento en vaciado intestinal previo a cirugía cuando se juzgue clínicamente necesario.

2. Allegar información clínica que permita definir el grupo etario para las dos indicaciones solicitadas.

Los dos puntos anteriores teniendo en cuenta que, el interesado no allega información clínica que soporte la nueva indicación solicitada, presenta una lista de 38 referencias bibliográficas y aclara que las modificaciones solicitadas se alinean con lo aprobado recientemente por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el producto de la referencia.

3. Allegar la recomendación posológica para la indicación “Vaciado intestinal previo a cirugía cuando se juzgue clínicamente necesario”. Debido a que, en el ítem de posología hace alusión exclusivamente a la indicación de vaciado intestinal previo a una exploración radiológica o endoscopia”.

Como evidencia presentan 3 publicaciones que se describen a continuación:

Contant, Caroline ME et al. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery: a multicentre randomised trial Un estudio multicéntrico realizado en 13 hospitales donde se evaluó si la preparación mecánica del bolo intestinal antes de cirugías electivas de colon y recto influye en la tasa de fuga de anastomosis. Se asignó aleatoriamente a 1,431 pacientes a dos grupos: uno que recibió preparación mecánica del intestino, empleando en algunos casos polietilenglicol o fosfato de sodio, y otro que no la recibió, quienes solamente siguieron una dieta normal el día previo a la operación. El objetivo principal era determinar si la preparación mecánica reducía el riesgo de fuga de la anastomosis. La

38

Acta No. 07 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

mayoría de los pacientes fue seguida durante aproximadamente 24 días en promedio. el análisis mostró que la tasa de fuga de anastomosis fue similar en ambos grupos: aproximadamente un 4.8% en quienes tuvieron preparación y un 5.4% en quienes no la tuvieron, sin diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, en los pacientes que recibieron preparación, hubo menos abscesos después de la fuga que en los que no la tuvieron (0.3% vs 2.5%). No se encontraron diferencias significativas en otras complicaciones relacionados con infecciones, dehiscencia de la fascia o mortalidad entre ambos grupos. Estos resultados sugieren que la preparación mecánica del intestino no reduce el riesgo de fuga de la anastomosis en cirugía electiva de colon y recto, aunque podría disminuir la incidencia de abscesos relacionados.

Takada H, Ambrose NS, Galbraith K, Alexander-Williams J, Keighley MR. Quantitative appraisal of Picolax (sodium picosulfate/magnesium citrate) in the preparation of the large bowel for electivesurgery. Dis Colon Rectum los autores han investigado las secuelas metabólicas de la preparación intestinal con Picolax en un grupo que recibió la preparación 24 horas (n = 17) o 48 horas (n = 18) antes de una resección colónica electiva. No se encontraron cambios significativos en ningún parámetro metabólico en el grupo de 24 horas. En el grupo de 48 horas, se observó una disminución significativa del sodio sérico ($P < 0,005$), el cloruro sérico ($P < 0,005$), el pH ($P < 0,005$), el HCO_3 ($P < 0,005$) y el exceso de base ($P < 0,005$). Solo 16 de los 35 casos (46 %) tuvieron una preparación intestinal aceptable: 11 de 17 (65 %) en el grupo de 24 horas y 5 de 18 (28 %) en el grupo de 48 horas. Los estudios con marcadores no se correlacionaron con la calidad de la preparación intestinal. El riesgo de gas intraluminal potencialmente explosivo aumentaba si la preparación intestinal era deficiente: 12 de 19 pacientes (63 %) con una preparación intestinal deficiente, en comparación con 3 de 16 pacientes (19 %) de aquellos con una preparación aceptable (P inferior a 0,005). Picolax es una preparación intestinal mecánica deficiente y se asocia con alteraciones fisiológicas inaceptables si se administra dos días antes de la cirugía.

Sofia JA, Rothenberger DA. Preoperative bowel preparation: a survey of colon and rectal surgeons. Dis Colon Rectum 1990;33:154-159.

Este estudio tiene como objetivo recopilar información sobre las prácticas de preparación intestinal preoperatoria entre los cirujanos colorrectales en EU y Canada, de los 352 cirujanos colorrectales encuestados, 206 cirujanos (58%) prefieren el uso de preparaciones mecánicas del intestino de los cuales 190 de los 206 cirujanos (92%) usan antibióticos orales y antibióticos sistémico en combinación con las preparaciones mecánicas.

“Asimismo, el titular quiere resaltar que la posología empleada en los distintos estudios cubre la dosis recomendada en el inserto vigente del producto y por lo tanto no hay una distinción posológica para el uso indicado en cualquier condición del paciente pues el mecanismo de acción, y demás parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos no varían con el uso en el escenario que presentamos a su despacho”

Después de analizar la información allegada por el interesado, la Sala recomienda negar la modificación solicitada dado que no presenta evidencia clínica suficiente que sustente dichas modificaciones.

3.4.1.4. HIRUDOID CREMA

Expediente: 76547
Radicado: 20231191065
Fecha: 19/07/2023
Interesado: DEUTSCHE PHARMA S.A.C

Composición:

Cada 100 gramos del producto contienen 300 mg de polisulfato de mucopolisacarido

Forma farmacéutica: Crema Tópica

Indicación:

Coadyuvante en el tratamiento sintomático de las varices

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 allegado mediante radicado 20231191065

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231191065 se solicita modificación de indicación para el principio activo polisulfato de mucopolisacárido crema tópica cada 100 gramos del producto contienen 300 mg (Hirudoid®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de inserto allegado mediante Radicado 20231191065.

El interesado solicita la indicación así:

Coadyuvante en el tratamiento sintomático de las varices

Tratamiento local de traumatismos por impacto con o sin hematomas

El interesado para justificar esta indicación allega 3 de estudios antiguos, de baja calidad metodológica (número de pacientes, método de aleatorización, grupos control no adecuados) por lo que la Sala requiere al interesado para que allegue información clínica a la luz del estado del arte que dé cuenta de la evidencia de la eficacia y seguridad del producto de la referencia de la indicación propuesta.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado diligenciar el formato correspondiente a esta solicitud: **“ASS-RSA-FM062 - FORMATO PARA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE**

MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”.

3.4.1.5. HIRUDOID GEL 0,3 g

Expediente: 76548
Radicado: 20231191074
Fecha: 19/07/2023
Interesado: DEUTSCHE PHARMA S.A.C

Composición:

Cada 100 g de gel contienen: políester mucopolisacarido del ácido sulfurico (organo heparinoide luitpold) equivalente a 25000 UI (determinadas mediante el tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPA)) 0,30000 g

Forma farmacéutica: Gel Tópico

Indicación:

Coadyuvante en el tratamiento sintomático de las varices

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 allegado mediante radicado 20231191074

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231191074 se solicita modificación de indicación para el principio activo polisulfato de mucopolisacárido gel tópico cada 100 gramos del producto contienen 300 mg (Hirudoid®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de Inserto allegado mediante Radicado 20231191074.

El interesado solicita la indicación así:

Coadyuvante en el tratamiento sintomático de las varices

Tratamiento local de traumatismos por impacto con o sin hematomas

El interesado para justificar esta indicación allega 3 de estudios antiguos, de baja calidad metodológica (número de pacientes, método de aleatorización, grupos control no adecuados) por lo que la sala requiere al interesado para que allegue información clínica a la luz del estado del arte que dé cuenta de la evidencia de la eficacia y seguridad del producto de la referencia de la indicación propuesta.

Finalmente, la Sala recomienda al interesado diligenciar el formato correspondiente a esta solicitud: **“ASS-RSA-FM062 - FORMATO PARA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE MODIFICACIONES AL REGISTRO SANITARIO PARA LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS”**.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1 STRENSIQ® 40 mg/mL SOLUCIÓN PARA INYECCION

Expediente : 20152906
Radicado : 20231344102
Fecha : 05/01/2024
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada mL contiene ASFOTASA ALFA 40 mg.

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

STRENSIQ (Asfotasa Alfa) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasia para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión V4.1 de 18Jun2021, allegado mediante radicado 20231344102.
- IPP Versión V4.1 de 18Jun2021, allegado mediante radicado 20231344102.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344102 se solicita modificación de indicación, dosificación y grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias y reacciones adversas para el principio activo asfotasa alfa suspensión inyectable 40 mg/mL (Strensiq®). Así mismo, solicita aprobación de inserto y de la información para prescribir allegados mediante Radicado 20231344102.

El interesado solicita:

- Modificar el texto de la indicación aprobada, para que quede así:
“Indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico, con el fin de tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad.”
- Modificar el texto de la dosificación, para adicionar lo siguiente:
“La dosis máxima recomendada de asfotasa alfa es de 6 mg/kg/semana”.
- Incluir la siguiente advertencia respecto a una dosis olvidada:
“Si no se administra una dosis de asfotasa alfa, no se debe inyectar una dosis doble para compensar la dosis olvidada”.
- En relación con pacientes adultos, se propone agregar:
“Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de asfotasa alfa en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con hipofosfatasa (HPP) de inicio pediátrico”.
- Modificar el texto de las contraindicaciones, reiterando la solicitud para que se exprese de la siguiente manera:
“Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes, si la hipersensibilidad no es controlable”.
- Modificar el texto de las advertencias, para incluir:
“Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y beneficios de volver a administrar asfotasa alfa, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de reanudar el tratamiento, la reexposición debe realizarse bajo supervisión médica, y se puede considerar el uso de premedicación adecuada”. La Sala había señalado que esta reacción constituye una “contraindicación absoluta y no relativa”.
- Adicionar una advertencia sobre el riesgo de lipodistrofia.

Analizada la información allegada, considera que el texto propuesto por el interesado en la indicación puede prestarse a inexactitudes en su interpretación, por lo que no recomienda la modificación del texto actualmente aprobado. En el mismo sentido, la Sala considera innecesario adicionar la siguiente frase “Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de asfotasa alfa en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con hipofosfatasa (HPP) de inicio pediátrico”.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Asfotasa Alfa (Strensiq®) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético.

Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes pediátricos con enfermedades metabólicas y se debe realizar seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta.

Nueva Dosificación y grupo etario.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

POSOLOGÍA

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

La dosis máxima recomendada de asfotasa alfa es de 6 mg/kg/semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0.15 mL	0.30 mL			
4	8 mg	0.20 mL	0.30 mL			
5	10 mg	0.25 mL	0.30 mL			
6	12 mg	0.30 mL	0.30 mL	6 mg	0.15 mL	0.30 mL
7	14 mg	0.35 mL	0.45 mL	7 mg	0.18 mL	0.30 mL
8	16 mg	0.40 mL	0.45 mL	8 mg	0.20 mL	0.30 mL
9	18 mg	0.45 mL	0.45 mL	9 mg	0.23 mL	0.30 mL
10	20 mg	0.50 mL	0.70 mL	10 mg	0.25 mL	0.30 mL
11	22 mg	0.55 mL	0.70 mL	11 mg	0.28 mL	0.30 mL
12	24 mg	0.60 mL	0.70 mL	12 mg	0.30 mL	0.30 mL
13	26 mg	0.65 mL	0.70 mL	13 mg	0.33 mL	0.45 mL
14	28 mg	0.70 mL	0.70 mL	14 mg	0.35 mL	0.45 mL
15	30 mg	0.75 mL	1.00 mL	15 mg	0.38 mL	0.45 mL
16	32 mg	0.80 mL	1.00 mL	16 mg	0.40 mL	0.45 mL
17	34 mg	0.85 mL	1.00 mL	17 mg	0.43 mL	0.45 mL
18	36 mg	0.90 mL	1.00 mL	18 mg	0.45 mL	0.45 mL
19	38 mg	0.95 mL	1.00 mL	19 mg	0.48 mL	0.70 mL
20	40 mg	1.00 mL	1.00 mL	20 mg	0.50 mL	0.70 mL

25	50 mg	0.50 mL	0.80 mL	25 mg	0.63 mL	0.70 mL
30	60 mg	0.60 mL	0.80 mL	30 mg	0.75 mL	1.00 mL
35	70 mg	0.70 mL	0.80 mL	35 mg	0.88 mL	1.00 mL
40	80 mg	0.80 mL	0.80 mL	40 mg	1.00 mL	1.00 mL
50				50 mg	0.50 mL	0.80 mL
60				60 mg	0.60 mL	0.80 mL
70				70 mg	0.70 mL	0.80 mL
80				80 mg	0.80 mL	0.80 mL
90				90 mg	0.90 mL	0.80 mL (x2)
100				100 mg	1.00 mL	0.80 mL (x2)

Dosis olvidada

Si no se administra una dosis de asfotasa alfa, no se debe inyectar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Pacientes adultos

Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de asfotasa alfa en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con hipofosfatasa (HPP) de inicio pediátrico.

Personas de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes de edad avanzada, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Forma de administración

Strensiq® se debe administrar únicamente por vía subcutánea. No se debe utilizar por vía intravenosa o intramuscular.

El volumen máximo de medicamento por inyección no debe superar 1 ml. Si resulta necesario administrar más de 1 ml, se pueden administrar varias inyecciones de forma consecutiva.

Strensiq® se debe administrar utilizando jeringas y agujas estériles desechables. Las jeringas deben ser de un volumen suficientemente pequeño para que la dosis prescrita se pueda extraer del vial con una exactitud razonable.

El lugar de inyección se debe cambiar y vigilar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones.

Los pacientes pueden autoinyectarse el medicamento únicamente si han recibido la formación adecuada sobre las técnicas de administración.

Para tener más información sobre cómo manipular el medicamento antes de la administración.

Nuevas contraindicaciones

Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable.

Nuevas precauciones y advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa. Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de asfotasa alfa y se pueden dar en pacientes que llevan más de 1 año en tratamiento. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, náuseas, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar asfotasa alfa, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la reexposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de premedicación adecuada. Se debe vigilar a los

pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria. La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la reexposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable.

Reacción a la inyección

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Cambiar el lugar de inyección puede ayudar a minimizar estas reacciones.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq® en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Lipodistrofia

Se ha notificado lipodistrofia localizada, incluida lipoatrofia y lipohipertrofia, en el lugar de inyección después de varios meses de tratamiento con asfotasa alfa en pacientes de los ensayos clínicos. Se aconseja a los pacientes seguir una técnica de inyección adecuada e ir cambiando los lugares de inyección.

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa, se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente y la aparición de malformación de Arnold-Chiari, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq® y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes.

La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa, se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con

hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a asfotasa alfa y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales al inicio y periódicamente en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado

Los pacientes pueden mostrar un aumento desproporcionado de peso. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad complementarios muestran exposición en 112 pacientes con HPP de inicio perinatal/infantil (n=89), de inicio juvenil (n=22) y de inicio en la edad adulta (n=1) (edad en el momento de la inclusión de 1 día a 66,5 años) tratados con asfotasa alfa, con un intervalo de duración del tratamiento de 1 día a 391,9 semanas [7,5 años]). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección (74 %). Se recibieron algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con asfotasa alfa, se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de la inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematoma
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Trastornos del metabolismo y de nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia loca Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Decoloración de la piel Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas	Muy Frecuentes	Contusión
Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Cicatriz

¹- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

²- Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, atrofia, absceso, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, contusión, moratones, lipodistrofia [lipoatrofia o lipohipertrofia], induración, reacción, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calcificación, calor, hemorragia, celulitis, cicatriz, bultos, extravasación, exfoliación y vesículas en el lugar de inyección) son las reacciones

adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 74 % de los pacientes en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y la mayoría (>99 %) se notificaron como no graves. En el marco del ensayo clínico, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción en el lugar de inyección la presentaron por primera vez dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento con asfotasa alfa, y algunos pacientes continuaron experimentando reacciones en el lugar de inyección hasta 1 año o más después de iniciar el tratamiento con asfotasa alfa. Un paciente abandonó el ensayo por hipersensibilidad en el lugar de inyección.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/fiebre, exantema, prurito, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos, taquicardia, tos y clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad que se asociaron a signos y síntomas de dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 109 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los estudios clínicos y con datos de anticuerpos post-basales disponibles, 97 pacientes (89,0 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de iniciar el tratamiento con Strensiq®. Entre esos 97 pacientes, 55 (56,7 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes en algún momento después del inicio. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad. Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Algunos pacientes con positivo confirmado a anticuerpos contra el medicamento experimentaron reacciones en el lugar de inyección y/o hipersensibilidad; sin embargo, no se observó una tendencia coherente en la frecuencia de dichas reacciones a lo largo del tiempo entre los pacientes que alguna vez presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento y en los pacientes que nunca presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento.

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. Para el reporte de eventos adversos o información de seguridad remítase a: Pharmacovigilance.Colombia@alexion.com

Sobredosis

La experiencia de sobredosis con asfotasa alfa es limitada. La dosis máxima de asfotasa alfa administrada en los estudios clínicos es de 28 mg/kg/semana. No se ha observado

toxicidad relacionada con la dosis ni cambios en el perfil de seguridad en los estudios clínicos. Por lo tanto, no se ha determinado la dosis causante de una sobredosis.

Nuevas interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450. Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de asfotasa alfa en mujeres embarazadas.

Tras la administración subcutánea repetida a ratones gestantes en el intervalo de dosis terapéutica ($>0,5$ mg/kg), los niveles de asfotasa alfa fueron cuantificables en los fetos con todas las dosis analizadas, lo que sugiere que asfotasa alfa atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar asfotasa alfa durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de asfotasa alfa en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con asfotasa alfa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se realizaron estudios de fertilidad preclínicos y no mostraron indicios de efectos en la fertilidad y en el desarrollo embrionario.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Strensiq® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

3.4.2.2. STRENSIQ® 100 mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20106677
Radicado : 20231344105
Fecha : 05/01/2024
Interesado : ASTRAZENECA COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada mL contiene ASFOTASA ALFA 100 mg.

Forma farmacéutica: Suspensión Inyectable

Indicaciones:

STRENSIQ (Asfotasa Alfa) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético. Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación y grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión CCDS V4.1 de 18Jun2021, allegado mediante radicado 20231344105.
- IPP Versión CCDS V4.1 de 18Jun2021, allegado mediante radicado 20231344105.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20231344105 se solicita modificación de indicación, dosificación y grupo etario, contraindicaciones, precauciones y advertencias y reacciones adversas para el principio activo asfotasa alfa suspensión inyectable 100 mg/mL (Strensiq®). Así mismo, solicita aprobación de modificación de inserto allegado mediante Radicado 20231344105.

El interesado solicita:

- **Modificar el texto de la indicación aprobada, para que quede así:**
“Indicado para el tratamiento prolongado de sustitución enzimática en pacientes con hipofosfatasa de inicio pediátrico, con el fin de tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad”.
- **Modificar el texto de la dosificación, para adicionar lo siguiente:**
“La dosis máxima recomendada de asfotasa alfa es de 6 mg/kg/semana”.
- **Incluir la siguiente advertencia respecto a una dosis olvidada:**
“Si no se administra una dosis de asfotasa alfa, no se debe inyectar una dosis doble para compensar la dosis olvidada”.
- **En relación con pacientes adultos, se propone agregar:**
“Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de asfotasa alfa en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con hipofosfatasa (HPP) de inicio pediátrico”.
- **Modificar el texto de las contraindicaciones, reiterando la solicitud para que se exprese de la siguiente manera:**
“Hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes, si la hipersensibilidad no es controlable”.
- **Modificar el texto de las advertencias, para incluir:**
“Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y beneficios de volver a administrar asfotasa alfa, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de reanudar el tratamiento, la reexposición debe realizarse bajo supervisión médica, y se puede considerar el uso de premedicación adecuada”. La Sala había señalado que esta reacción constituye una “contraindicación absoluta y no relativa”.
- **Adicionar una advertencia sobre el riesgo de lipodistrofia.**

Analizada la información allegada, considera que el texto propuesto por el interesado en la indicación puede prestarse a inexactitudes en su interpretación, por lo que no recomienda la modificación del texto actualmente aprobado. En el mismo sentido, la Sala considera innecesario adicionar la siguiente frase “Se ha estudiado la farmacocinética, la farmacodinamia y la seguridad de asfotasa alfa en pacientes con hipofosfatasa mayores de 18 años de edad. No es necesario ajustar la dosis en pacientes adultos con hipofosfatasa (HPP) de inicio pediátrico”.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Indicaciones:

Asfotasa Alfa (Strensiq®) está indicado para iniciar terapia de sustitución enzimática en pacientes menores de 12 años con hipofosfatasa para tratar las manifestaciones óseas de la enfermedad demostrada por diagnóstico clínico, paraclínico y genético.

Los pacientes con resultados favorables al tratamiento podrán continuar con el tratamiento después de los 12 años.

Este producto debe ser supervisado por un especialista en el manejo de pacientes pediátricos con enfermedades metabólicas y se debe realizar seguimiento periódico de la evolución del paciente que permita establecer la calidad de la respuesta.

Nueva Dosificación y grupo etario.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con trastornos metabólicos u óseos.

POSOLOGÍA

La pauta posológica recomendada de asfotasa alfa es de 2 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea tres veces por semana, o una pauta posológica de 1 mg/kg de peso corporal administrada por vía subcutánea seis veces por semana.

La dosis máxima recomendada de asfotasa alfa es de 6 mg/kg/semana.

Consultar la tabla de posología incluida a continuación para más información.

Peso corporal (kg)	En caso de inyección 3 veces por semana			En caso de inyección 6 veces por semana		
	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección	Dosis a inyectar	Volumen a inyectar	Tipo de vial utilizado para la inyección
3	6 mg	0.15 mL	0.30 mL			
4	8 mg	0.20 mL	0.30 mL			
5	10 mg	0.25 mL	0.30 mL			
6	12 mg	0.30 mL	0.30 mL	6 mg	0.15 mL	0.30 mL
7	14 mg	0.35 mL	0.45 mL	7 mg	0.18 mL	0.30 mL
8	16 mg	0.40 mL	0.45 mL	8 mg	0.20 mL	0.30 mL
9	18 mg	0.45 mL	0.45 mL	9 mg	0.23 mL	0.30 mL
10	20 mg	0.50 mL	0.70 mL	10 mg	0.25 mL	0.30 mL
11	22 mg	0.55 mL	0.70 mL	11 mg	0.28 mL	0.30 mL
12	24 mg	0.60 mL	0.70 mL	12 mg	0.30 mL	0.30 mL

13	26 mg	0.65 mL	0.70 mL	13 mg	0.33 mL	0.45 mL
14	28 mg	0.70 mL	0.70 mL	14 mg	0.35 mL	0.45 mL
15	30 mg	0.75 mL	1.00 mL	15 mg	0.38 mL	0.45 mL
16	32 mg	0.80 mL	1.00 mL	16 mg	0.40 mL	0.45 mL
17	34 mg	0.85 mL	1.00 mL	17 mg	0.43 mL	0.45 mL
18	36 mg	0.90 mL	1.00 mL	18 mg	0.45 mL	0.45 mL
19	38 mg	0.95 mL	1.00 mL	19 mg	0.48 mL	0.70 mL
20	40 mg	1.00 mL	1.00 mL	20 mg	0.50 mL	0.70 mL
25	50 mg	0.50 mL	0.80 mL	25 mg	0.63 mL	0.70 mL
30	60 mg	0.60 mL	0.80 mL	30 mg	0.75 mL	1.00 mL
35	70 mg	0.70 mL	0.80 mL	35 mg	0.88 mL	1.00 mL
40	80 mg	0.80 mL	0.80 mL	40 mg	1.00 mL	1.00 mL
50				50 mg	0.50 mL	0.80 mL
60				60 mg	0.60 mL	0.80 mL
70				70 mg	0.70 mL	0.80 mL
80				80 mg	0.80 mL	0.80 mL
90				90 mg	0.90 mL	0.80 mL (x2)
100				100 mg	1.00 mL	0.80 mL (x2)

Dosis olvidada

Si no se administra una dosis de asfotasa alfa, no se debe inyectar una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes de edad avanzada, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia renal

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia renal, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de asfotasa alfa en pacientes con insuficiencia hepática, por lo que no se puede recomendar una pauta posológica específica para estos pacientes.

Forma de administración

Strensiq® se debe administrar únicamente por vía subcutánea. No se debe utilizar por vía intravenosa o intramuscular.

El volumen máximo de medicamento por inyección no debe superar 1 ml. Si resulta necesario administrar más de 1 ml, se pueden administrar varias inyecciones de forma consecutiva.

Strensiq® se debe administrar utilizando jeringas y agujas estériles desechables. Las jeringas deben ser de un volumen suficientemente pequeño para que la dosis prescrita se pueda extraer del vial con una exactitud razonable.

El lugar de inyección se debe cambiar y vigilar cuidadosamente para detectar signos de posibles reacciones.

Los pacientes pueden autoinyectarse el medicamento únicamente si han recibido la formación adecuada sobre las técnicas de administración.

Para tener más información sobre cómo manipular el medicamento antes de la administración.

Nuevas contraindicaciones

Una hipersensibilidad grave o potencialmente mortal al principio activo o a alguno de los excipientes si la hipersensibilidad no es controlable.

Nuevas precauciones y advertencias

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluidos signos y síntomas compatibles con anafilaxia, en pacientes tratados con asfotasa alfa. Estos síntomas incluyeron dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos. Las reacciones se produjeron a los pocos minutos de la administración subcutánea de asfotasa alfa y se pueden dar en pacientes que llevan más de 1 año en tratamiento. Otras reacciones de hipersensibilidad incluyeron vómitos, náuseas, fiebre, cefalea, sofocos, irritabilidad, escalofríos, eritema cutáneo, exantema, prurito e hipoestesia oral. Si ocurren estas reacciones, se recomienda interrumpir de forma inmediata el tratamiento e iniciar el tratamiento médico adecuado. Se deben seguir las normas médicas vigentes para el tratamiento de urgencia.

Tras una reacción grave, se deben considerar, para cada paciente de forma individual, los riesgos y los beneficios de volver a administrar asfotasa alfa, teniendo en cuenta otros factores que puedan contribuir al riesgo de presentar una reacción de hipersensibilidad, tales como una infección simultánea y/o el uso de antibióticos. Si se toma la decisión de volver a administrar el medicamento, la reexposición se debe hacer bajo supervisión médica y se puede considerar el uso de premedicación adecuada. Se debe vigilar a los

pacientes para detectar la reaparición de los signos y síntomas de una reacción de hipersensibilidad grave.

Se deja a discreción del médico responsable la necesidad de supervisar las administraciones siguientes y la necesidad de tratamiento de urgencia en caso de asistencia domiciliaria. La hipersensibilidad grave o potencialmente mortal es una contraindicación para la reexposición al medicamento, si la hipersensibilidad no es controlable.

Reacción a la inyección

La administración de asfotasa alfa puede producir reacciones locales en el lugar de inyección (entre otras, eritema, exantema, decoloración, prurito, dolor, pápulas, nódulos, atrofia) definidas como cualquier acontecimiento adverso relacionado que ocurre durante la inyección o hasta el final del día de inyección. Cambiar el lugar de inyección puede ayudar a minimizar estas reacciones.

Se debe interrumpir la administración de Strensiq® en cualquier paciente que experimente reacciones graves a la inyección y se debe administrar el tratamiento médico adecuado.

Lipodistrofia

Se ha notificado lipodistrofia localizada, incluida lipoatrofia y lipohipertrofia, en el lugar de inyección después de varios meses de tratamiento con asfotasa alfa en pacientes de los ensayos clínicos. Se aconseja a los pacientes seguir una técnica de inyección adecuada e ir cambiando los lugares de inyección.

Craneosinostosis

En los estudios clínicos con asfotasa alfa, se han notificado acontecimientos adversos de craneosinostosis (asociados con un aumento de la presión intracraneal), incluido un empeoramiento de la craneosinostosis existente y la aparición de malformación de Arnold-Chiari, en pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a Strensiq® y la progresión de la craneosinostosis. Estos acontecimientos probablemente estén asociados a enfermedades subyacentes.

La craneosinostosis como una manifestación de la hipofosfatasa está documentada en la literatura publicada y ocurrió en el 61,3 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. La craneosinostosis puede producir un aumento de la presión intracraneal. Se recomienda un control periódico (incluida la oftalmoscopia para detectar signos de edema de papila) y una pronta intervención en caso de aumento de la presión intracraneal en los pacientes menores de 5 años con hipofosfatasa.

Calcificación ectópica

En los estudios clínicos con asfotasa alfa, se han notificado casos de calcificación oftálmica (de la conjuntiva y de la córnea) y nefrocalcinosis en pacientes con

hipofosfatasa. No existen datos suficientes para establecer una relación causal entre la exposición a asfotasa alfa y la calcificación ectópica. La calcificación oftálmica (de la conjuntiva o de la córnea) y la nefrocalcinosis como manifestaciones de la hipofosfatasa están documentadas en la literatura publicada. La nefrocalcinosis ocurrió en el 51,6 % de los pacientes con edades comprendidas entre el nacimiento y los 5 años en un estudio de historia natural de pacientes con hipofosfatasa de inicio infantil sin tratar. Se recomiendan pruebas oftalmológicas y ecografías renales al inicio y periódicamente en los pacientes con hipofosfatasa.

Hormona paratiroidea y calcio en suero

La concentración de hormona paratiroidea en suero puede aumentar en los pacientes con hipofosfatasa que reciben asfotasa alfa, de forma más pronunciada durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Se recomienda vigilar la concentración de hormona paratiroidea y calcio en suero en los pacientes en tratamiento con asfotasa alfa. Puede ser necesario administrar suplementos de calcio y vitamina D oral.

Aumento de peso desproporcionado

Los pacientes pueden mostrar un aumento desproporcionado de peso. Se recomienda supervisar la dieta.

Excipientes

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

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad complementarios muestran exposición en 112 pacientes con HPP de inicio perinatal/infantil (n=89), de inicio juvenil (n=22) y de inicio en la edad adulta (n=1) (edad en el momento de la inclusión de 1 día a 66,5 años) tratados con asfotasa alfa, con un intervalo de duración del tratamiento de 1 día a 391,9 semanas [7,5 años]). Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron reacciones en el lugar de inyección (74 %). Se recibieron algunos casos clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas con asfotasa alfa, se presentan según el sistema de clasificación de órganos y término preferente utilizando la convención MedDRA sobre frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos en pacientes con hipofosfatasa

Sistema de clasificación de órganos	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Celulitis en el lugar de la inyección
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuentes	Aumento de la tendencia a hematoma
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Reacciones anafilactoides Hipersensibilidad ²
Trastornos del metabolismo y de nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
Trastornos vasculares	Frecuentes	Sofocos
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Hipoestesia loca Náuseas
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Eritema
	Frecuentes	Decoloración de la piel Trastorno de la piel (piel estirada)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Frecuentes	Mialgia
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	Nefrolitiasis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Muy Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección ¹ Pirexia Irritabilidad
	Frecuentes	Escalofríos
Lesiones traumáticas	Muy Frecuentes	Contusión
Intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes	Cicatriz

¹- Los términos preferentes considerados como reacciones en el lugar de inyección se presentan en la sección siguiente

²- Los términos preferentes considerados como hipersensibilidad se presentan en la sección siguiente

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (entre otras, atrofia, absceso, eritema, decoloración, dolor, prurito, máculas, hinchazón, contusión, moratones, lipodistrofia [lipoatrofia o lipohipertrofia], induración, reacción, nódulos, exantema, pápulas, hematoma, inflamación, urticaria, calcificación, calor, hemorragia, celulitis, cicatriz, bultos, extravasación, exfoliación y vesículas en el lugar de inyección) son las reacciones

adversas más frecuentes observadas en aproximadamente el 74 % de los pacientes en los estudios clínicos. La mayoría de las reacciones en el lugar de inyección fueron leves y autolimitadas, y la mayoría (>99 %) se notificaron como no graves. En el marco del ensayo clínico, la mayoría de los pacientes que experimentaron una reacción en el lugar de inyección la presentaron por primera vez dentro de las 12 primeras semanas de tratamiento con asfotasa alfa, y algunos pacientes continuaron experimentando reacciones en el lugar de inyección hasta 1 año o más después de iniciar el tratamiento con asfotasa alfa. Un paciente abandonó el ensayo por hipersensibilidad en el lugar de inyección.

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen eritema/enrojecimiento, pirexia/fiebre, exantema, prurito, irritabilidad, náuseas, vómitos, dolor, tiritona/escalofríos, hipoestesia oral, cefalea, sofocos, taquicardia, tos y clínicos de reacción anafilactoide/de hipersensibilidad que se asociaron a signos y síntomas de dificultad respiratoria, sensación de asfixia, edema periorbital y mareos.

Inmunogenicidad

Existe la posibilidad de inmunogenicidad. Entre los 109 pacientes con hipofosfatasa incluidos en los estudios clínicos y con datos de anticuerpos post-basales disponibles, 97 pacientes (89,0 %) dieron positivo a anticuerpos contra el medicamento en algún momento después de iniciar el tratamiento con Strensiq®. Entre esos 97 pacientes, 55 (56,7 %) también presentaron anticuerpos neutralizantes en algún momento después del inicio. La respuesta de anticuerpos (con o sin presencia de anticuerpos neutralizantes) fue de naturaleza variada en el tiempo. En los ensayos clínicos, no se ha demostrado que el desarrollo de anticuerpos afecte a la eficacia clínica o a la seguridad. Los datos de los casos poscomercialización sugieren que el desarrollo de anticuerpos puede afectar a la eficacia clínica.

No se observó relación entre los acontecimientos adversos y la presencia de anticuerpos en los ensayos clínicos. Algunos pacientes con positivo confirmado a anticuerpos contra el medicamento experimentaron reacciones en el lugar de inyección y/o hipersensibilidad; sin embargo, no se observó una tendencia coherente en la frecuencia de dichas reacciones a lo largo del tiempo entre los pacientes que alguna vez presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento y en los pacientes que nunca presentaron un resultado positivo para anticuerpos contra el medicamento.

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. Para el reporte de eventos adversos o información de seguridad remítase a: Pharmacovigilance.Colombia@alexion.com

Sobredosis

La experiencia de sobredosis con asfotasa alfa es limitada. La dosis máxima de asfotasa alfa administrada en los estudios clínicos es de 28 mg/kg/semana. No se ha observado

toxicidad relacionada con la dosis ni cambios en el perfil de seguridad en los estudios clínicos. Por lo tanto, no se ha determinado la dosis causante de una sobredosis.

Nuevas interacciones

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones con asfotasa alfa. En función de su estructura y farmacocinética, es poco probable que asfotasa alfa afecte al metabolismo relacionado con el citocromo P450. Asfotasa alfa presenta un dominio catalítico de la fosfatasa alcalina no específica de tejido. La administración de asfotasa alfa interfiere con la medición rutinaria de la fosfatasa alcalina sérica realizada por los laboratorios hospitalarios, de forma que se obtiene un resultado de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero de varios miles de unidades por litro. Los resultados de la actividad de la asfotasa alfa no se deben interpretar como equivalentes a la actividad de la fosfatasa alcalina en suero debido a las diferencias en las características de las dos enzimas.

La fosfatasa alcalina (FA) se utiliza como reactivo de detección en muchas pruebas rutinarias de laboratorio. Si en las muestras de laboratorio clínico hay presencia de asfotasa alfa, se podrían notificar valores anómalos.

El médico debe informar al laboratorio clínico que el paciente recibe tratamiento con un medicamento que afecta a los niveles de fosfatasa alcalina. En los pacientes tratados con Strensiq, se pueden considerar pruebas alternativas (es decir, que no utilicen un grupo indicador conjugado con fosfatasa alcalina).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de asfotasa alfa en mujeres embarazadas.

Tras la administración subcutánea repetida a ratones gestantes en el intervalo de dosis terapéutica ($>0,5$ mg/kg), los niveles de asfotasa alfa fueron cuantificables en los fetos con todas las dosis analizadas, lo que sugiere que asfotasa alfa atraviesa la placenta. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. No se recomienda utilizar asfotasa alfa durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de asfotasa alfa en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con asfotasa alfa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se realizaron estudios de fertilidad preclínicos y no mostraron indicios de efectos en la fertilidad y en el desarrollo embrionario.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Strensiq® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Finalmente, la Sala recomienda que las modificaciones de la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

3.4.2.3. HYQVIA 100 mg/mL

Expediente : 20091369
Radicado : 20241176964 / 20251075683 / 20251087190
Fecha : 04/04/2025
Interesado : TAKEDA COLOMBIA S.A.S

Composición:

Un mL contiene:

- Inmunoglobulina humana normal 100 mg (pureza de, al menos, 98% de IgG); y
- Hialuronidasa humana recombinante: 160 unidades.

Forma farmacéutica: Solución para infusión.

- Indicaciones:

- Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0-18 años) con:
- Síndromes de inmunodeficiencia primaria con alteración de la producción de anticuerpos
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.

*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2025001206 emitido mediante Acta No. 25 de 2024 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.

- Modificación de indicaciones

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión 6 de junio de 2024, allegado mediante radicado 20241176964
- IPP Versión 6 de junio de 2024, allegado mediante radicado 20241176964

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicados 20241176964, 20251075683, 20251087190 se presenta respuesta al Auto No. 2025001206 emitido con base en concepto del Acta No. 25 de 2024 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.1, para el principio activo Inmunoglobulina humana / Hialuronidasa humana (Hyqvia®) 100 mg/mL solución para infusión, en la que se recomendó requerir al interesado para: 1) Explicar por qué en el estudio fase 3 ADVANCE-1 (estudio 161403) no se utilizó la Ig IV como comparador; 2) justificar cual es la ventaja de utilizar dos viales, uno de rHuPH20 y otro de Ig 10% para aplicación subcutánea con altos volúmenes y diferentes sitios corporales, frente a una sola administración de Ig IV en terapia de mantenimiento y 3) allegar estudios clínicos que justifique la utilidad del medicamento en pacientes menores de 18 años en la indicación solicitada.

En la respuesta al Auto el interesado justifica el diseño del estudio ADVANCE-1 sin comparador IgIV debido a que un estudio de no inferioridad requeriría entre 500 y 2000 pacientes, lo que considera no factible. Informa que optó por un diseño controlado con placebo para evaluar de manera específica la eficacia de HyQvia® como tratamiento de mantenimiento en pacientes con Polineuropatía Desmielinizante Inflamatoria Crónica (PDIC) estabilizados previamente con IgIV.

La comparación equitativa se logró con el uso de una unidad de doble vial (placebo vs HyQvia®) con presentación similar.

Explica que el uso subcutáneo con doble vial frente a IgIV permite administrar un menor volumen y ocupar un menor tiempo de administración; adicionalmente, se presenta menor incidencia de eventos adversos sistémicos y mayor satisfacción del paciente; permite la autoadministración en casa, lo que evita la necesidad de hospitalización y mejora la calidad de vida; y es una opción para pacientes con acceso venoso difícil y con reacciones adversas previas a IgIV.

Justifica el uso en menores de 18 años con base en que presenta un mecanismo de acción de farmacocinética similar a la de los adultos, señala los resultados del estudio NCT03277313 muestran seguridad en población pediátrica y que otro medicamento con el mismo principio activo y vía de administración ya fue aprobado por Invima. Finalmente señala que no tiene estudios específicos en niños ya que la rareza de la enfermedad en esta población lo hacen poco factible e informa una revisión sistemática que incluyó 14 estudios retrospectivo con un total de 143 pacientes en la que se reporta una tasa de respuesta del 79% en niños tratados con IgIV.

La Sala considera que el interesado da respuesta satisfactoria al Auto y por tanto, recomienda aprobar las modificaciones solicitadas para el producto de la referencia con la siguiente información:

Nuevas indicaciones

Terapia de sustitución en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) con:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con alteración de la producción de anticuerpos.
- Inmunodeficiencias secundarias (IDS) en pacientes que sufren de infecciones recurrentes, tratamientos con antibióticos ineficaces y otras fallas comprobadas de anticuerpos específicos (FCAE)* o nivel sérico de IgG < 4 g/L.

*FCAE = incapacidad de lograr un aumento de por lo menos el doble en el título de anticuerpos IgG contra las vacunas con antígenos de polisacáridos y polipéptidos del neumococo.

Terapia inmunomoduladora en adultos, niños y adolescentes (0 a 18 años) con:

- Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC) como tratamiento de mantenimiento tras la estabilización con IgIV.

Nueva dosificación / grupo etario

La terapia debe iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de inmunodeficiencias/PDIC.

El medicamento debe administrarse por vía subcutánea (SC). La dosis y las pautas posológicas dependen de la indicación.

Puede que sea necesario individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de la farmacocinética (PK) y de la respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Las siguientes pautas posológicas se ofrecen como guía.

Posología

Terapia de sustitución en IDP

Pacientes a los que nunca se ha administrado tratamiento con inmunoglobulina

La dosis necesaria para conseguir una concentración mínima de 6 g/L es del orden de 0,4 a 0,8 g/kg de peso corporal por mes. El intervalo entre dosis para mantener unos niveles estables varía entre 2 y 4 semanas.

Los niveles mínimos de IgG se medirán y valorarán junto con la incidencia de la infección. Para reducir la frecuencia de infecciones puede que sea necesario aumentar la dosis y tratar de alcanzar niveles mínimos de IgG más altos (> 6 g/L).

Al inicio de la terapia, se recomienda que los intervalos entre tratamientos para las primeras infusiones se prolonguen de forma gradual de una dosis 1 a la semana a una dosis cada 3 o 4 semanas. La dosis mensual acumulada de Ig 10% debe dividirse en dosis cada semana, cada 2 semanas, etc, según los intervalos de tratamiento establecidos con HyQvia.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina intravenosa (IgIV)

Para los pacientes que cambian directamente de IgIV o que han recibido una dosis de IgIV previa que se puede consultar, el medicamento debe administrarse con la misma dosis y frecuencia que el tratamiento anterior con IgIV. Si los pacientes siguieron previamente una pauta de dosificación cada 3 semanas, se puede aumentar el intervalo a 4 semanas administrando los mismos equivalentes semanales.

Pacientes tratados anteriormente con inmunoglobulina subcutánea (IgSC)

La dosis inicial del medicamento será la misma que para el tratamiento con IgSC, pero puede ajustarse para intervalos de 3 o 4 semanas. La primera infusión debe administrarse una semana después del último tratamiento con la inmunoglobulina anterior.

Terapia de sustitución con IDS

La dosis recomendada es de 0,2 a 0,4 g/kg cada 3 o 4 semanas.

Los niveles mínimos de IgG deben medirse y valorarse en conjunto con la incidencia de infección.

La dosis debe ajustarse según necesidad para lograr una protección óptima contra la infección; puede necesitarse un aumento en los pacientes que presentan infecciones persistentes; puede considerarse una disminución de la dosis cuando el paciente permanece libre de infección.

Terapia inmunomoduladora en PDIC

Antes de iniciar la terapia, se debe calcular la dosis equivalente semanal dividiendo la dosis prevista entre el intervalo de dosis previsto en semanas. El intervalo de dosis habitual para HyQvia es de 3 a 4 semanas.

La dosis subcutánea recomendada es de 0,3 a 2,4 g/kg de peso corporal al mes, administrados en 1 ó 2 sesiones durante 1 ó 2 días.

Los ajustes de la dosis se realizarán teniendo en cuenta la respuesta clínica del paciente. Puede ser necesario ajustar la dosis para alcanzar la respuesta clínica deseada. En caso de deterioro clínico, puede aumentarse la dosis hasta el máximo recomendado de 2,4 g/kg al mes. Si el paciente está clínicamente estable, pueden ser necesarias reducciones periódicas de la dosis para comprobar si sigue requiriendo la terapia con Ig.

Se recomienda una pauta de aumento gradual de la dosis (ramp-up) para garantizar la tolerabilidad del paciente hasta alcanzar la dosis completa. Durante el periodo de aumento

gradual, deben respetarse la dosis calculada de HyQvia y los intervalos de dosis recomendados para la primera y la segunda infusión.

Según el criterio del médico responsable del tratamiento, en pacientes que toleren bien las 2 primeras perfusiones, las perfusiones posteriores se pueden administrar aumentando gradualmente las dosis y los intervalos de dosis, teniendo en cuenta el volumen y el tiempo total de infusión. Se puede considerar el aumento gradual acelerado si el paciente tolera los volúmenes de infusión SC y las 2 primeras perfusiones.

Las dosis inferiores o iguales a 0,4 g/kg se pueden administrar sin aumento gradual si el paciente las tolera bien.

Los pacientes deben estar en dosis estables* de IgIV. Antes de iniciar el tratamiento con el medicamento, se debe calcular la dosis equivalente semanal dividiendo la última dosis de IgIV por el intervalo de dosis de IgIV en semanas. La dosis inicial y la frecuencia de dosificación son las mismas que las del tratamiento previo con IgIV del paciente. El intervalo de dosificación típico de HyQvia es de 4 semanas. Para los pacientes con dosis de IgIV menos frecuentes (más de 4 semanas), el intervalo de dosificación se puede convertir a 4 semanas, manteniendo la misma dosis mensual equivalente de IgG.

Como se indica en la tabla siguiente, la dosis calculada para una semana (1.^a infusión) se debe administrar 2 semanas después de la última infusión de IgIV. Una semana después de la primera dosis, se debe administrar la siguiente dosis equivalente semanal (2.^a infusión). El periodo de aumento gradual de la dosis puede durar hasta 9 semanas (Tabla 1), dependiendo del intervalo de dosificación y de la tolerabilidad.

**(Las variaciones en el intervalo de dosificación de hasta ± 7 días o en la cantidad de dosis equivalente mensual de hasta ± 20 % entre las perfusiones de IgG del sujeto se consideran una dosis estable).*

Tabla 1: Calendario recomendado de aumento gradual de la dosis en el cambio de infusión de IgIV a HyQvia

Semana*	Número de Infusión	Intervalo de dosis	Ejemplo para 100 g cada 4 Semanas
1	<i>No infusión</i>		
2	1st infusión	Dosis de 1 semana	25 g
3	2nd infusión	Dosis de 1 semana	25 g
4	3rd infusión	Dosis de 2 semanas	50 g
5	<i>No infusión</i>		
6	4th infusión	Dosis de 3 semanas	75 g
7	<i>No infusión</i>		
8	<i>No infusión</i>		
9	5th infusión	Dosis de 4 semanas	100 g (Dosis complete alcanzada)

** La 1.^a infusión comienza 2 semanas después de la última dosis de IgIV.*

En un día de infusión determinado, el volumen máximo de infusión no debe superar los 1200 ml para pacientes que pesen ≥ 40 kg o los 600 ml para < 40 kg. Suponiendo que se supera el límite máximo de dosis diaria o que el paciente no puede tolerar el volumen de infusión. En ese caso, la dosis se puede administrar durante varios días en dosis divididas con un intervalo de 48 a 72 horas entre dosis para permitir la absorción del líquido de infusión en el sitio o sitios de infusión. La dosis se puede administrar en hasta 3 sitios de infusión con un volumen máximo de infusión de 600 ml por sitio (o según se tolere).

Si se utilizan tres sitios, el máximo es de 400 ml por sitios de infusión.

Población pediátrica

Terapia de sustitución

El esquema de dosificación en los niños y adolescentes (0-18 años) es la misma que la de los adultos. La dosis se basa en el peso corporal y se ajusta según la evolución clínica.

Terapia inmunomoduladora

El esquema de dosificación en los niños y adolescentes (0 a 18 años) es la misma que la de los adultos. La dosis se basa en la dosis equivalente semanal calculada y se ajusta según la evolución clínica.

Forma de administración

Este medicamento es únicamente para vía subcutánea; no lo administre por vía intravenosa.

Cada vial de Ig 10% se suministra con la cantidad adecuada correspondiente de rHuPH20 (ver sección 6.5). Se debe administrar el contenido completo del vial de rHuPH20 independientemente de que se haya administrado el contenido completo del vial de Ig 10%.

Los 2 componentes del medicamento se deben administrar de forma secuencial a través de la misma aguja, comenzando por la rHuPH20 seguida de Ig.

Ejemplo: Al paciente se le prescriben 110 gramos (g) de HyQvia: Serán necesarios 3 viales de 30 g y 1 vial de 20 g para la dosis total de 110 g/1100 mL del componente Ig 10 % de HyQvia. El volumen de rHuPH20 será $(3 \times 15 \text{ mL} + 1 \times 10 \text{ mL}) = 55 \text{ mL}$. Si la dosis es superior a 120 g, HyQvia puede administrarse durante varios días en dosis divididas con un intervalo de 48 a 72 horas entre dosis para permitir la absorción del líquido de infusión en el sitio/s de infusión.

Durante y después de la administración subcutánea de inmunoglobulina, incluida HyQvia, se pueden producir pérdidas en el lugar de infusión. Se debe considerar la utilización de agujas más largas (12 mm o 14 mm) y/o más de un lugar de infusión. Cualquier cambio en el tamaño de la aguja debe supervisarlo el médico.

Tratamiento domiciliario

En caso de que la infusión subcutánea de HyQvia se utilice para el tratamiento en casa, la terapia debe iniciarla y supervisarla un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes en casa.

Se debe instruir al paciente o a un cuidador en las técnicas de infusión, en el uso de una bomba de infusión o bomba de infusión continua, en el mantenimiento de un diario del paciente, en el reconocimiento de posibles reacciones adversas graves y en las medidas que hay que adoptar si estas se producen.

HyQvia se puede administrar en una dosis terapéutica completa en hasta 3 lugares de infusión con una periodicidad máxima de una vez cada 4 semanas. Ajuste la frecuencia y el número de lugares de infusión teniendo en cuenta el volumen, el tiempo de infusión total y la tolerabilidad, de forma que el paciente reciba la misma dosis semanal equivalente. Si un paciente no recibe una dosis, administre la dosis omitida lo antes posible y retome el tratamiento programado según corresponda.

Infusión asistida mediante dispositivos

El componente de Ig 10% debe infundirse utilizando una bomba. rHuPH20 se puede administrar manualmente o por infusión con una bomba. Puede ser necesario utilizar una aguja de, al menos, 24 gauge que permita realizar la infusión con ritmos de 300 mL/h/lugar de infusión. Sin embargo, si resulta aceptable utilizar una velocidad de infusión menor, se pueden usar agujas con menor diámetro. En el caso del vial de rHuPH20 de 1,25 mL, utilice una aguja de 18-22 gauge para extraer el contenido del vial, con el fin de evitar empujar o desgarrar el tapón; en el caso de los viales de los restantes tamaños, se puede utilizar una aguja o un dispositivo sin aguja para extraer el contenido del vial.

Sitios de Infusión

Los lugares recomendados para la infusión del medicamento son la parte central y la parte superior del abdomen y los muslos. Si se utilizan 2 lugares, deberán estar en lados opuestos del cuerpo. Si se utilizan tres sitios, deben estar separados por una distancia mínima de 10 cm. Evitar las prominencias óseas y las zonas con cicatrices. El medicamento no se debe infundir en o cerca de una zona infectada o con inflamación aguda ya que se corre el riesgo de extender la infección localizada. Evite las zonas a menos de 5 cm del ombligo.

Velocidad de Infusión

Se recomienda administrar la rHuPH20 a velocidad constante y la velocidad de administración de la Ig 10% no deberá incrementarse por encima de lo recomendado, especialmente si el paciente ya ha comenzado el tratamiento con HyQvia.

Primero, se infunde la dosis completa de rHuPH20 a una velocidad de 1 a 2 mL/minuto (o de entre 60 mL/h y 120 mL/h) por lugar de infusión o en función de la tolerancia. Dentro de los diez minutos siguientes a la administración de la rHuPH20 infunda la dosis completa de Ig 10% por el lugar de infusión utilizando la misma aguja subcutánea.

Se recomiendan las siguientes velocidades de infusión para Ig 10% por lugar de infusión:

Tabla 2: Velocidades de infusión recomendadas de Ig 10% por sitio de infusión

	Sujetos < 40 kg	Sujetos ≥ 40 kg
--	-----------------	-----------------

Intervalo/minutos	Primeras 2 infusiones (mL/hora/lugar de infusión)	2-3 infusiones siguientes (mL/hora/lugar de infusión)	Primeras 2 infusiones (mL/hora/lugar de infusión)	2-3 infusiones siguientes (mL/hora/lugar de infusión)
10 minutos	5	10	10	10
10 minutos	10	20	30	30
10 minutos	20	40	60	120
10 minutos	40	80	120	240
Resto de la infusión	80	160	240	300

Si el paciente tolera las infusiones iniciales de la dosis completa por lugar de infusión a la máxima velocidad, se puede considerar aumentar la velocidad de las infusiones sucesivas a criterio del médico y el paciente.

Para consultar las instrucciones de manipulación y preparación del medicamento antes de la administración.

Modificación de precauciones y advertencias

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar de forma clara el nombre y el número de lote del producto administrado.

Precauciones de Uso

Si HyQvia se administra por accidente en un vaso sanguíneo los pacientes podrían sufrir un shock.

Se debe respetar la velocidad de infusión recomendada en la sección 4.2. Durante el periodo de infusión, se debe realizar un seguimiento exhaustivo de los pacientes, particularmente en pacientes que inician el tratamiento.

Algunas reacciones adversas pueden aparecer de forma más frecuente en pacientes que reciben inmunoglobulina humana normal por primera vez o, en raras ocasiones, cuando se cambia de producto de inmunoglobulina humana normal o cuando ha transcurrido un largo periodo desde la infusión anterior.

Las posibles complicaciones se pueden evitar de las formas siguientes:

- Infundiendo primero el producto lentamente.
- Asegurándose de que se realiza un seguimiento cuidadoso de los pacientes para detectar si muestran algún síntoma durante el periodo de infusión. Concretamente, en pacientes a los que no se ha administrado previamente inmunoglobulina humana normal, en pacientes que han cambiado de otro producto alternativo o en pacientes para los que ha transcurrido un largo periodo desde la infusión anterior, se debe realizar un seguimiento de la primera infusión durante la primera hora desde su administración para detectar posibles signos adversos.

Los demás pacientes deben permanecer en observación durante un mínimo de 20 minutos después de la administración.

Cuando el tratamiento se administre en casa, debe haber otra persona responsable que pueda tratar las reacciones adversas o solicitar ayuda en caso de que ocurra una reacción adversa grave. Los pacientes que se administren el tratamiento en casa y/o sus cuidadores deben ser formados para detectar los primeros signos de reacción de hipersensibilidad.

En caso de una reacción adversa, se debe reducir la velocidad de administración o interrumpirse la infusión. El tratamiento necesario depende de la naturaleza y de la gravedad de la reacción adversa. En caso de shock, debe interrumpirse inmediatamente la infusión y someter al paciente a un tratamiento para el shock.

No se observaron cambios crónicos en la piel en los ensayos clínicos. Debe recordarse a los pacientes que informen de cualquier inflamación crónica, nódulo o inflamación que aparezca en el lugar de infusión y dure más de unos pocos días.

Hipersensibilidad a Ig 10%

Las reacciones de hipersensibilidad son raras. Puede ocurrir específicamente en pacientes con anticuerpos anti-IgA, que deben ser tratados con especial precaución. Los pacientes con anticuerpos anti-IgA cuya única opción sea el tratamiento con productos con IgSC solo deben tratarse con HyQvia si se le somete a un seguimiento médico exhaustivo.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada de la presión arterial con reacción anafiláctica, incluso en pacientes que toleraron tratamientos previos con inmunoglobulina humana normal.

Si un paciente tiene un riesgo alto de sufrir reacciones alérgicas, el medicamento solo se debe administrar cuando haya un tratamiento de apoyo disponible para las reacciones potencialmente mortales.

Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de anafilaxia / hipersensibilidad (urticaria, prurito, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión). Según la gravedad de la reacción asociada y la práctica clínica, la premedicación puede prevenir este tipo de reacciones.

Si hay antecedentes conocidos de anafilaxia o hipersensibilidad grave a la inmunoglobulina humana, debe anotarse en la historia clínica del paciente.

Hipersensibilidad a la rHuPH20

Cualquier sospecha de reacción alérgica o de tipo anafiláctico que se produzca tras la administración de rHuPH20 requiere la interrupción inmediata de la infusión y, si fuera necesario, debe administrarse tratamiento médico estándar.

Inmunogenicidad de la rHuPH20

Se han notificado casos de producción de anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes contra la rHuPH20 en pacientes que recibieron HyQvia en estudios clínicos. Existe la posibilidad de que dichos anticuerpos presenten una reacción cruzada con la hialuronidasa endógena, que se expresa en los testículos, el epidídimo y el semen de los

varones adultos. Se desconoce si estos anticuerpos pueden tener importancia clínica en los seres humanos.

Tromboembolia

Se han asociado acontecimientos tromboembólicos arteriales y venosos, tales como infarto de miocardio, ictus, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, al uso de inmunoglobulinas. Los pacientes deben estar suficientemente hidratados antes de utilizar inmunoglobulinas. Se debe actuar con precaución con los pacientes con factores de riesgo preexistentes de acontecimientos tromboembólicos (como edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus y antecedentes de enfermedad vascular o episodios trombóticos con trastornos trombofílicos adquiridos o heredados, pacientes con periodos prolongados de inmovilización, pacientes con hipovolemia grave, pacientes con enfermedades que aumentan la viscosidad de la sangre). Se debe realizar un seguimiento para detectar los signos y síntomas de trombosis y evaluar la viscosidad de la sangre de los pacientes con riesgo de hiperviscosidad. La trombosis también puede producirse, aunque no existan factores de riesgo conocidos.

Se debe informar a los pacientes sobre los primeros síntomas de acontecimientos tromboembólicos, incluyendo dificultad para respirar, dolor e inflamación de una extremidad, déficits neurológicos focales y dolor torácico, y se les debe aconsejar que contacten con su médico inmediatamente si estos síntomas aparecieran.

Anemia hemolítica

Los medicamentos que contienen inmunoglobulina contienen anticuerpos contra los grupos sanguíneos (por ejemplo, A, B, D) que pueden actuar como hemolisinas. Estos anticuerpos se unen a los epítomos de los glóbulos rojos (que pueden detectarse con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina directa [DAT, (prueba de Coombs)]) y, en raras ocasiones, pueden causar una hemólisis. Los pacientes que reciben inmunoglobulina deben ser controlados para la detección de signos clínicos y síntomas de hemólisis.

Síndrome de meningitis aséptica (SMA)

Se han notificado casos de síndrome de meningitis aséptica asociados al tratamiento con IgIV e IgSC; los síntomas suelen comenzar desde varias horas hasta 2 días después del tratamiento con inmunoglobulina.

Se debe informar a los pacientes de los primeros síntomas, que incluyen cefalea intensa, contractura de la nuca, adormecimiento, fiebre, fotofobia, náuseas y vómitos.

La interrupción del tratamiento con inmunoglobulina puede provocar la remisión del AMS en varios días sin secuelas. Los estudios del líquido cefalorraquídeo suelen ser positivos en pleocitosis con varios miles de células por mm³, principalmente de la serie granulocítica, y mostrar niveles altos de proteínas de hasta varios centenares de mg/dl.

El SMA puede ocurrir con más frecuencia cuando se asocia al tratamiento con IgIV en dosis altas (2 g/kg).

Según los datos recogidos tras la comercialización, no se ha observado ninguna correlación clara entre el síndrome de meningitis aséptica y la administración de dosis más elevadas. Se observó una mayor incidencia de dicho síndrome en las mujeres.

Interferencia con pruebas serológicas

Después de la infusión de inmunoglobulinas, el aumento transitorio de varios de los anticuerpos transferidos de forma pasiva a la sangre del paciente puede provocar la aparición de falsos positivos en las pruebas serológicas.

La transmisión pasiva de anticuerpos contra los antígenos de superficie eritrocitarios (por ejemplo, A, B, D) puede interferir con algunas pruebas serológicas de anticuerpos de glóbulos rojos (DAT, prueba de Coombs directa).

Las infusiones de medicamentos que contienen inmunoglobulina pueden provocar resultados falsos positivos en las pruebas que dependen de la detección de β -D-glucanos para el diagnóstico de infecciones por hongos. Dichos resultados pueden persistir durante las semanas siguientes a la infusión del medicamento.

Agentes transmisibles

La inmunoglobulina humana normal y la albúmina sérica humana (estabilizante de la rHuPH20) se producen a partir del plasma humano. Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para inactivar/eliminar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus emergentes o de naturaleza desconocida u otros tipos de infecciones.

Estas medidas se consideran eficaces para los virus envueltos como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para los virus no envueltos como el de la hepatitis A (VHA) y parvovirus B19.

Existe experiencia clínica que confirma la ausencia de transmisión de hepatitis A o parvovirus B19 con inmunoglobulinas y también se asume que el contenido de anticuerpos tiene una contribución importante en la seguridad viral.

Contenido de sodio

El componente IG 10% está básicamente exento de sodio. La rHuPH20 contiene la cantidad siguiente (mg) de sodio por vial:

1,25 mL contienen 5,0 mg de sodio

2,5 mL contienen 10,1 mg de sodio

5 mL contienen 20,2 mg de sodio

10 mL contienen 40,3 mg de sodio

15 mL contienen 60,5 mg de sodio

Esto equivale a entre el 0,25 y el 3 % de la ingesta diaria máxima que recomienda la OMS de 2 g de sodio para adultos.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a los adultos como a los niños.

Modificación de reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas (RA) de HyQvia que se han notificado con más frecuencia fueron reacciones locales. Las RA sistémicas notificadas con más frecuencia fueron cefalea, fatiga, náuseas y pirexia. La mayoría de estas RA fueron de leves a moderadas.

Ig 10 %

Las reacciones adversas como escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómitos, reacciones alérgicas, náuseas, artralgia, presión arterial baja y dolor moderado de la parte baja de la espalda pueden aparecer de forma ocasional.

De forma rara, la inmunoglobulina humana normal puede provocar una bajada repentina de la presión arterial y, en casos aislados, shock anafiláctico, incluso en pacientes que no mostraron hipersensibilidad a administraciones anteriores.

Reacciones locales en los lugares de infusión: se pueden producir con frecuencia hinchazón, dolor, enrojecimiento, induración, calor local, picazón, hematomas y erupción cutánea.

Se han observado casos transitorios de meningitis aséptica, reacciones hemolíticas transitorias, aumento del nivel de creatinina en suero y/o insuficiencia renal aguda, en relación con la inmunoglobulina humana normal.

En raras ocasiones, se han observado reacciones tromboembólicas como infarto de miocardio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda, con la administración de IgIV y IgSC de productos de inmunoglobulina.

rHuPH20

Las reacciones adversas frecuentes notificadas durante la experiencia post-comercialización de la *rHuPH20* en formulaciones similares administradas por vía subcutánea para la dispersión y absorción de medicamentos o de fluidos administrados por vía subcutánea han sido reacciones locales leves en el lugar de la infusión, como eritema y dolor. Se han notificado de forma más frecuente casos de edema asociados con la administración subcutánea de grandes cantidades de fluido.

Anticuerpos frente a la rHuPH20

13 sujetos de un total de 83 que participaron en un ensayo pivotal con IDP desarrollaron un anticuerpo capaz de fijarse a la *rHuPH20* al menos una vez durante el ensayo clínico. Estos anticuerpos no fueron capaces de neutralizar la *rHuPH20*. No se ha podido

demostrar ninguna asociación temporal entre las reacciones adversas y la presencia de anticuerpos anti-rHuPH20. No hubo ningún aumento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas en los pacientes que desarrollaron anticuerpos a la rHuPH20.

Un total de 16 de 132 pacientes que recibieron rHuPH20 desarrolló anticuerpos neutralizantes anti-rHuPH20 al menos una vez en estudios sobre la PDIC con un seguimiento de 196 años-paciente. Un sujeto presentó anticuerpos neutralizantes de forma transitoria en una única medición durante un periodo de seguimiento de 3 años. No se identificaron problemas de eficacia o seguridad con la positividad de los anticuerpos neutralizantes.

Tabla de reacciones adversas

La seguridad de HyQvia se evaluó en 4 estudios clínicos (160602, 160603, 160902 y 161101) en 124 pacientes únicos con IDP que recibieron 3.202 infusiones y 2 estudios clínicos (161403 y 161505) en 100 pacientes únicos con PDIC que recibieron 3.188 infusiones.

La tabla que figura a continuación está en consonancia con la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC y nivel de término preferente).

Las frecuencias por infusión se han evaluado mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada franja de frecuencias se presentan los efectos adversos en orden de gravedad decreciente.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se han seleccionado en función de la evaluación por parte del promotor. Se presentan en la tabla todas las incidencias de una RAM (durante la primera dosis o después de ella), independientemente de la relación evaluada por el investigador. Para fines de análisis, algunos términos preferentes se han agrupado.

Tabla 3: Frecuencia de reacciones adversas a medicamentos (RAM) por infusión notificada en pacientes tratados con HyQvia en estudios clínicos y en la experiencia poscomercialización, con tasa de notificación por paciente o por infusión.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas a medicamentos	Frecuencia por paciente	Frecuencia por infusión
Infecciones e infestaciones	Meningitis aséptica	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	No conocida	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Mareo	Frecuentes	Poco frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas a medicamentos	Frecuencia por paciente	Frecuencia por infusión
	Migraña	Frecuentes	Poco frecuentes
	Temblor	Frecuentes	Poco frecuentes
	Parestesia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Accidente cerebrovascular o ictus isquémico	Poco frecuentes	Raras
Trastornos cardíacos	Taquicardia y taquicardia sinusal	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Presión arterial aumentada e hipertensión	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Hipotensión	Frecuentes	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes	Raras
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dolor abdominal, dolor abdominal en la zona superior e inferior y dolor a la palpación	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Vómito	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Distensión abdominal	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Frecuentes	Frecuentes
	Prurito	Frecuentes	Poco frecuentes
	Erupción, erupción eritematosa, macular, maculopapular y papular	Frecuentes	Poco frecuentes
	Urticaria	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuentes	Poco frecuentes
	Artralgia	Muy frecuentes	Poco frecuentes
	Molestias en miembro y dolor en una Extremidad	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor de espalda	Frecuentes	Poco frecuentes
	Rigidez articular	Poco frecuentes	Poco frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas a medicamentos	Frecuencia por paciente	Frecuencia por infusión
	Dolor torácico musculoesquelético	Frecuentes	Poco frecuentes
	Dolor inguinal	Frecuentes	Raras
Trastornos renales y urinarios	Hemosiderinuria	Frecuentes	Raras
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones locales (Total)	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	- Molestias en el sitio de infusión, dolor en el sitio de infusión, dolor en el sitio de inyección, dolor en el sitio de punción y dolor a la palpación	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Eritema en el sitio de infusión y eritema en el sitio de inyección	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Edema en el sitio de infusión, edema en el sitio de inyección, hinchazón en el sitio de infusión, hinchazón en el sitio de inyección e hinchazón (local)	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Prurito en el sitio de infusión, prurito en el sitio de inyección, prurito en el sitio de punción y prurito vulvovaginal	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Reacción relacionada con la infusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Contusión en el sitio de infusión, contusión en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de infusión, hematoma en el sitio de inyección, hemorragia en el sitio de infusión y contusión en el sitio de punción vascular	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Reacción en el sitio de infusión, reacción en el sitio de inyección y	Frecuentes	Poco frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas a medicamentos	Frecuencia por paciente	Frecuencia por infusión
	reacción en el sitio de punción		
	- Masa en el sitio de infusión, masa en el sitio de inyección y nódulo en el sitio de infusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Cambio de color en el sitio de infusión	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Erupción en el sitio de infusión y erupción en el sitio de inyección	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Induración del punto de infusión e induración del punto de inyección	Frecuentes	Poco frecuentes
	- Calor en el sitio de infusión	Frecuentes	Raras
	- Parestesia en el punto de infusión y parestesia en el punto de inyección	Frecuentes	Raras
	- Inflamación en el punto de infusión	Frecuentes	Raras
	- Sensación de calor y pirexia	Muy frecuentes	Frecuentes
	- Pérdida en el punto de infusión	No conocida	No conocida
	- Síndrome seudogripal	No conocida	No conocida
	Astenia, fatiga, letargo y malestar general	Muy frecuentes	Frecuentes
	Escalofríos	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema, edema periférico e hinchazón (sistémica)	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema localizado, hinchazón periférica y edema cutáneo	Frecuentes	Poco frecuentes
	Edema gravitacional, edema genital, hinchazón escrotal e hinchazón vulvovaginal	Frecuentes	Poco frecuentes
	Sensación de calor	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Hiperhidrosis	Frecuentes	Raras

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC)	Reacciones adversas a medicamentos	Frecuencia por paciente	Frecuencia por infusión
Exploraciones complementarias	Prueba de Coombs directa positiva y prueba de Coombs positiva	Frecuentes	Raras

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones locales más frecuentes observadas durante los estudios clínicos fundamentales incluyen dolor en el punto de infusión, eritema en el punto de infusión y edema en el punto de infusión. La mayoría de las reacciones locales fueron de intensidad leve y autolimitada. En los estudios de IDP, 2 casos de reacciones adversas locales fueron graves (dolor en el punto de infusión e hinchado en el punto de infusión) y en los estudios de PDIC 4 casos fueron graves (extravasación en el punto de infusión, inflamación en el punto de infusión, prurito en el punto de infusión y reacción en el punto de infusión).

En los estudios de IDP hubo 2 casos de edema genital transitorio, uno de ellos se mostró grave, como resultado de la difusión del medicamento desde el punto de infusión en el abdomen. En los estudios de PDIC hubo un caso leve de edema genital (hinchazón del pene). No se observaron cambios cutáneos que no se resolvieron durante el estudio clínico.

Población pediátrica

IDP

En el estudio pivotal 160603 había 2 de 24 pacientes pediátricos con niveles totales de anticuerpos antiHuPH20 iguales o superiores a 1:160. Ninguno tenía anticuerpos neutralizantes.

Un estudio multicéntrico prospectivo de fase 4 en Europa evaluó a 42 pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad) que habían recibido anteriormente tratamiento con inmunoglobulina (estudio 161504). No se identificó ningún problema de seguridad nuevo. Ningún paciente dio positivo (título ≥ 160) para la unión de anticuerpos anti-rHuPH20. Se determinó que HyQvia era seguro y tolerable entre los pacientes pediátricos (de 2 a <18 años de edad) con inmunodeficiencia primaria.

Los resultados de estudios clínicos indican perfiles de seguridad similares en los adultos y la población pediátrica, incluidas la naturaleza, la frecuencia, la gravedad y la reversibilidad de las reacciones adversas.

PDIC

HyQvia no se ha evaluado en estudios clínicos en pacientes pediátricos ni adolescentes (de 0 a 18 años de edad) con PDIC.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Sobredosis

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 6 de junio de 2024 y la información para prescribir Versión 6 de junio de 2024, allegados mediante Radicado 20241176964.

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. KOVALTRY® 500 UI

Expediente : 20109293
Radicado : 20221025223 / 20241102059 / 20241126178 / 20251056501
Fecha : 07/03/2025
Interesado : Bayer A.G.

Composición: Cada vial contiene 500UI de Factor VIII recombinante (rFVIII).

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en hemofilia A 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 hemorrágicos 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 Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025006616 de 21 de febrero de 2025, en su artículo primero, notificada el día 21 de febrero de 2025, por medio de la cual se modifica la Resolución No. 2017016806 del 28 de abril de 2017, que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017686 para el producto KOVALTRY® 500 UI en los ítem que se relacionan a continuación:

- Indicaciones
- Inserto Versión CCDS V5.0_Sept de 2021 allegado mediante radicado 20221025223
- IPP Versión CCDS V5.0_Sept de 2021 allegado mediante radicado 20221025223

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025006616 de 21 de febrero de 2025, en su artículo primero, notificada el día 21 de febrero de 2025, por medio de la cual se modifica la Resolución No. 2017016806 del 28 de abril de 2017, que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017686, en los ítems de indicaciones e inserto e IPP Versión CCDS V5.0_Sept de 2021 allegados mediante Radicado 20221025223, para el medicamento Kovaltry® 500 UI, principio activo Factor VIII recombinante (rFVIII), en las indicaciones: *“Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia A 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”*.

El interesado menciona que la indicación registrada en el formulario de solicitud tenía dos errores: no se agregó la letra “A” en la primera mención de la hemofilia, y en la segunda mención, se agregó la “a” en minúscula. Y resalta que la indicación del producto de la referencia no ha sufrido cambios y todas las modificaciones de seguridad realizadas al inserto e información para prescribir de Kovaltry® 500UI han sido evaluadas y aprobadas por el INVIMA, y en ninguna se incluyó alguna solicitud de modificación de la indicación. Adicionalmente, en la sección de “Fabricante del diluyente” se omitió incluir al fabricante Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG., ubicado en Schützenstr. 87 und 99-101 88212, Ravensbrüg, Alemania.

La Sala recomienda aprobar el 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 A para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia A para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes.

Kovaltry no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

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.

Efectos sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria
Kovaltry no tiene influencia en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

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

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).

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) × 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 que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE

INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

3.6.2. KOVALTRY® 1000 UI

Expediente : 20109291
Radicado : 20221057317 / 20241107376 / 20241157159 / 20251049884
Fecha : 28/02/2025
Interesado : Bayer A.G.

Composición: Cada vial contiene 1000UI de Factor VIII recombinante (rFVIII),

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en hemofilia A 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 hemorrágicos 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 Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos, el estudio de recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025004020 de 05 de febrero de 2025, en su artículo primero, notificada el día 05 de febrero de 2025, por medio de la cual se modificó la Resolución No. 2017016805 del 28 de abril de 2017 que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017685 para el producto KOVALTRY® 100 UI en los ítem que se relacionan a continuación:

- Indicaciones
- Inserto Versión CCDS V5.0_Sept de 2021 allegado mediante radicado 20221057317
- IPP Versión CCDS V5.0_Sept de 2021 allegado mediante radicado 20221057317

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado presenta recurso de reposición en contra de la Resolución No. 2025004020 de 05 de febrero de 2025, en su artículo primero, notificada el día 05 de febrero de 2025, por medio de la cual se modifica la Resolución No. 2017016805 del 28 de abril de 2017 que concedió el Registro Sanitario No. INVIMA 2017M-0017685, en los ítems de indicaciones e inserto e IPP Versión CCDS V5.0_Sept de 2021 allegados mediante radicado 20221057317, para el medicamento Kovaltry® 1000 UI, principio activo Factor VIII recombinante (rFVIII), en las indicaciones: *“Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en la hemofilia A 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*

86

Acta No. 07 de 2025 SEMPB Tercera parte
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V03 2023-06-16

niños sin lesiones articulares preexistentes. Kovaltry no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand”.

El interesado menciona que la indicación registrada en el formulario de solicitud tenía dos errores: no se agregó la letra “A” en la primera mención de la hemofilia, y en la segunda mención, se agregó la “a” en minúscula. Y resalta que la indicación del producto de la referencia no ha sufrido cambios y todas las modificaciones de seguridad realizadas al inserto e información para prescribir de Kovaltry® 500UI han sido evaluadas y aprobadas por el INVIMA, y en ninguna se incluyó alguna solicitud de modificación de la indicación. Adicionalmente, en la sección de “Fabricante del diluyente” se omitió incluir al fabricante Vetter Pharma – Fertigung GmbH & Co. KG., ubicado en Schützenstr. 87 und 99-101 88212, Ravensbrug, Alemania.

La Sala recomienda aprobar el 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 A para todos los grupos etarios, manejo perioperatorio en la hemofilia A para todos los grupos etarios, tratamiento profiláctico para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de hemorragia en todos los grupos etarios y para reducir el riesgo de lesiones articulares en niños sin lesiones articulares preexistentes.

Kovaltry no contiene factor de von willebrand y no está indicado para tratar la enfermedad de von willebrand.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Reacciones alérgicas conocidas a la proteína de ratón o de hámster

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad

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.

Efectos sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria

Kovaltry no tiene influencia en la capacidad de conducir y usar maquinaria.

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 ($\geq 1/1,000$ 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 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.

^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:

**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>.

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 que la información farmacológica del presente concepto sea la que figure en la información para prescribir y sea la base para el inserto siguiendo los lineamientos del Invima “ASS-RSA-IN56-LINEAMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE INSERTOS PARA USUARIO E INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR (IPP) Y FORMATOS DE PRESENTACIÓN DE MODIFICACIONES DE SEGURIDAD Y EFICACIA”.

Siendo las 16:00 del día 11 de julio de 2025, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSÉ JULIÁN LÓPEZ GUTIÉRREZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JENNY PATRICIA CLAVIJO ROJAS
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANA MARIA RIAÑO SANCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

JULIAN ANTONIO ELJACH PACHECO
Asesor Dirección General
Presidente (E) SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

SANDRA MARÍA MONTROYA ESCOBAR
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Sesión Virtual