Contenido

ACTA No. 10 DE 2026 Primera parte 3
ORDEN DEL DÍA 3
1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM 3
3.1 MOLÉCULAS NUEVAS 4
3.1.1 Medicamentos de síntesis 4
3.1.1.1 HELTAVAN® 15 mg 4
HELTAVAN® 30 mg 4
3.1.1.2 ONGENTYS® 50 mg CAPSULAS 9
3.1.1.3 AMVUTTRA® 24
3.1.1.4 XCOPRI® 34
3.1.1.5 IZERVAY 2 mg/mL 36
3.1.1.6 HELTAVAN® 30 MG 46
3.1.2 Medicamentos biológicos 52
3.1.2.1 BIMZELX® 160mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE 52
3.1.2.2 RYBREVANT® 350 mg CONCENTRADO SOLUCIÓN INYECTABLE 73
3.1.2.3 VYLOY® 100 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR 82
3.1.2.4 ZYNLONTA® POLVO PARA RECONSTITUIR 104
3.1.2.5 COLUMVI® 1 mg/mL 107
3.1.2.6 NEMLUVIO® 30 mg 138
3.1.2.3 HYMPAVZI® 150mg/mL 150
3.2 MEDICAMENTOS EN NORMA FARMACOLÓGICA (Registro Sanitario Nuevo) 155
3.2.2 Medicamentos biológicos competidores 155
3.2.2.1 HYRIMOZ® 100 mg 155
3.2.2.2 YRIVIAK® 5 mg / 0,2 mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA 198
3.2.2.3 EYDENZELT® 40 mg/mL 213
3.2.2.4 TYENNE® 162 mg 228

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

3.2.2.5 TYENNE® 20 mg 253
3.2.2.6 LIRATIDE®18 mg/3mL....273
3.2.2.7 NEPEXTO® 50mg/mL....294
3.3 OTRAS FARMACOLÓGICAS 324
3.3.1 Medicamentos de síntesis....324
3.3.1.1 Nueva asociación....324
3.3.1.1.1 ALTRIXA 60mg/6mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN....324
3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS 340
3.6.1. BEMFOLA® 340
3.6.2 EPOYET® 2000 UI....355
3.6.3 EPOYET® 4000 UI....373
3.6.4 MYOZYME® 390
3.6.5 FLEXBUMIN® 20% 402
3.6.1.8 GARDASIL® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18 410

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 10 DE 2026 Primera parte

SESIÓN ORDINARIA DEL 28, 29, 30 DE SEPTIEMBRE Y 01, 02, 05 y 06 DE OCTUBRE DE 2026

ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR
3.1 MOLÉCULAS NUEVAS
3.1.1 Medicamentos de síntesis
3.1.2 Medicamentos biológicos
3.2 MEDICAMENTOS EN NORMA FARMACOLÓGICA (Registro Sanitario Nuevo)
3.2.2 Medicamentos biológicos competidores
3.3 OTRAS FARMACOLÓGICAS
3.3.1 Medicamentos de síntesis
3.3.1.1 Nueva asociación
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

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Dr. José Julián López Gutiérrez
Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel Javier Torres Sánchez
Dr. William Saza Londoño
Dr. Andrey Forero Espinosa
Dra. Gloria Cecilia Peñuela Sánchez
Dr. Enrique Alejandro Robayo Duarte

Secretario:
Dr. Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR

N/A

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1 HELTAVAN® 15 mg
HELTAVAN® 30 mg

Expediente : 20298707
: 20298705
Radicado : 20241340649
: 20241340637
Fecha : 31/12/2024S
Interesado : HELSE PHARMACEUTICAL S.A.S.

Composición: Cada tableta contiene Tolvaptan 15 mg
Cada tableta contiene Tolvaptan 30 mg

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones:

Tolvaptán está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

- Evaluación farmacológica
- Ficha técnica de producto allegada mediante radicado 20241340649.

CONCEPTO: Revisada la información allegada mediante Radicados 20241340649 y 20241340637, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora, encuentra que el interesado solicita aprobación de evaluación farmacológica para el producto Tolvaptan (Heltavan®) 15 mg y 30 mg tabletas. Asimismo, solicita aprobación de la ficha técnica de producto allegada mediante Radicado 20241340649, en la indicación *"Tolvaptán está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD)".*

El interesado allega resúmenes de la información preclínica del fármaco tolvaptán, que es un antagonista selectivo y activo por vía oral del receptor V2 de vasopresina, cuyo mecanismo de acción induce un incremento de la acuaresis mediante la inhibición de la reabsorción de agua libre a nivel de los túbulos colectores renales, lo que se traduce en aumento del volumen urinario, disminución de la osmolalidad urinaria y elevación del sodio sérico, sin afectar de forma significativa la excreción de sodio y potasio. Los estudios farmacológicos preclínicos confirman una alta afinidad y selectividad por el receptor V2, con efectos farmacodinámicos predecibles y coherentes con su mecanismo de acción.

Los estudios de farmacología de seguridad, realizados tanto in vitro como in vivo en modelos animales (ratón, rata, perro, conejo y cobayo), no evidenciaron efectos adversos relevantes sobre el sistema nervioso central, el sistema nervioso autónomo y somático, el aparato cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal ni sobre el músculo liso, incluso a dosis considerablemente superiores a las utilizadas clínicamente. Las alteraciones observadas en algunos parámetros cardiovasculares y gastrointestinales ocurrieron únicamente a dosis elevadas y se consideraron secundarias a una exacerbación del efecto farmacológico de acuaresis.

En cuanto a toxicidad aguda, tolvaptán administrado por vía oral en dosis únicas de hasta 2.000 mg/kg no produjo mortalidad ni signos clínicamente relevantes de

toxicidad en ratas y perros, estableciéndose una DL50 oral superior a dicho valor en estas especies. En estudios de toxicidad por administración repetida, con duraciones de hasta 26 semanas en ratas y 52 semanas en perros, no se identificaron órganos diana de toxicidad. Los efectos adversos observados a dosis altas se relacionaron principalmente con deshidratación secundaria a un aumento marcado de la diuresis, lo cual se considera una consecuencia del efecto farmacodinámico del fármaco y no de toxicidad intrínseca. Los niveles de exposición en los valores NOAEL (nivel de dosis de efecto adverso no observado) superaron claramente las exposiciones observadas en humanos a las dosis terapéuticas (1000 mgKg/d hasta 26 semanas en ratas y hasta 56 semanas en perros y dosis única sin letalidad de 2000 mg/kg).

Los estudios de genotoxicidad, incluyendo pruebas de mutagenicidad bacteriana, aberraciones cromosómicas, ensayos de micronúcleos e índices de mutación, no demostraron potencial genotóxico. De igual forma, los estudios de carcinogenicidad a largo plazo, realizados en ratones y ratas durante un periodo de hasta 104 semanas, no evidenciaron aumento en la incidencia de neoplasias ni lesiones preneoplásicas atribuibles a tolvaptán.

En lo atinente a toxicidad reproductiva y del desarrollo, los estudios en ratas no mostraron efectos adversos relevantes sobre la fertilidad ni sobre el desarrollo embriofetal a dosis no maternotóxicas. Sin embargo, en conejos se observó teratogenicidad y aumento de pérdidas embriofetales a dosis elevadas (1.000 mg/kg/día), las cuales también produjeron toxicidad materna significativa. Estos hallazgos sustentan la contraindicación del uso de tolvaptán durante el embarazo y la lactancia, así como la recomendación de precaución en mujeres en edad fértil.

Con respecto a otros aspectos de seguridad, tolvaptán no mostró potencial inmunotóxico ni antigénico, y los hallazgos de fototoxicidad fueron limitados a pruebas in vitro a concentraciones muy superiores a las alcanzadas en humanos, sin corroboración en estudios in vivo. El perfil farmacocinético preclínico evidenció una rápida absorción oral, extensa unión a proteínas plasmáticas, metabolismo hepático predominante y excreción renal mínima del fármaco sin cambios.

El interesado allega información sobre la eficacia clínica de tolvaptán, centrada en los estudios clínicos pivotales SALT-1 y SALT-2, ensayos controlados con placebo en los que se observó una tasa significativamente mayor de normalización del sodio sérico en pacientes tratados con tolvaptán frente a placebo, tanto a corto como a

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

mediano plazo. El beneficio se mantuvo durante la administración del medicamento y fue reversible tras su suspensión.

Adicionalmente, estudios en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada evidenciaron una reducción temprana del peso corporal y mejoría de la congestión, sin asociación con un incremento de la mortalidad global.

Los estudios SALT-1 y SALT-2 (Study of Ascending Levels of Tolvaptan) corresponden a ensayos clínicos pivotales de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, diseñados para evaluar la eficacia y seguridad de tolvaptán oral en adultos con hiponatremia euvolémica o hipervolémica. Ambos estudios compartieron un diseño metodológico equivalente, lo que permitió evaluar la consistencia y reproducibilidad de los resultados en poblaciones independientes. La duración del tratamiento fue de 30 días, con seguimiento bioquímico y clínico estrecho.

En conjunto, ambos estudios incluyeron aproximadamente 448 pacientes con hiponatremia documentada, definida como una concentración sérica de sodio <135 mmol/L. La población fue representativa de la indicación evaluada e incluyó pacientes con hiponatremia euvolémica, predominantemente asociada a síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), así como pacientes con hiponatremia hipervolémica relacionada principalmente con insuficiencia cardíaca y cirrosis hepática. Se excluyeron pacientes con hiponatremia hipovolémica, anuria, incapacidad para percibir la sed o necesidad de corrección urgente del sodio, en concordancia con consideraciones de seguridad.

El tratamiento con tolvaptán se inició a una dosis de 15 mg una vez al día, con posibilidad de titulación a 30 mg y hasta 60 mg diarios según la respuesta del sodio sérico y la tolerabilidad clínica. La titulación fue individualizada y realizada bajo monitorización estricta para minimizar el riesgo de corrección excesivamente rápida de la natremia. El grupo control recibió placebo bajo condiciones comparables.

El objetivo primario fue el cambio promedio diario en la concentración sérica de sodio desde el basal hasta los días 4 y 30, expresado como el área bajo la curva (AUC) del sodio sérico, mientras que los objetivos secundarios incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron normonatremia, el tiempo hasta su normalización y variables relacionadas con calidad de vida. Cabe señalar que el desenlace primario corresponde a un marcador bioquímico sustituto y que los estudios no fueron

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

diseñados ni dimensionados para evaluar desenlaces clínicos duros como mortalidad, eventos neurológicos mayores o reducción de hospitalizaciones.

Los resultados mostraron que tolvaptán fue significativamente superior al placebo para incrementar el sodio sérico desde los primeros días de tratamiento, con mantenimiento del efecto hasta el día 30. Aproximadamente el 60 % de los pacientes tratados alcanzaron normonatremia, frente a cerca del 25–27 % en el grupo placebo. Estos hallazgos fueron consistentes entre ambos estudios y en los distintos subgrupos etiológicos evaluados. No obstante, la duración limitada del tratamiento y el uso de placebo como comparador restringen la extrapolación de estos resultados a escenarios de tratamiento prolongado o a comparaciones directas con alternativas terapéuticas activas.

Tras la suspensión del tratamiento, las concentraciones séricas de sodio tendieron a disminuir progresivamente hacia valores cercanos al basal, lo que indica que el efecto es dependiente de la administración continua del medicamento. Este comportamiento es consistente con el mecanismo de acción reversible de tolvaptán como antagonista del receptor V2 de vasopresina y pone de manifiesto que el beneficio observado es fundamentalmente sintomático y ligado a la corrección bioquímica, más que a una modificación sostenida del curso clínico subyacente.

En relación con la seguridad, el perfil observado fue concordante con su efecto acuarético. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron sed, poliuria y sequedad bucal, generalmente de intensidad leve a moderada. La incidencia de eventos adversos graves y la mortalidad fueron comparables entre los grupos, y los episodios de corrección rápida del sodio sérico o hipernatremia fueron infrecuentes y manejables mediante ajustes de dosis y monitorización adecuada. Sin embargo, la duración relativamente corta de los ensayos limita la capacidad para identificar eventos adversos poco frecuentes o asociados al uso prolongado.

La Sala considera que persisten incertidumbres relevantes relacionadas con la magnitud del beneficio clínico sostenido, la seguridad a largo plazo y el impacto sobre desenlaces centrados en el paciente. La mayor parte de la evidencia se fundamenta en desenlaces sustitutos bioquímicos, principalmente la corrección de la natremia, más que en resultados clínicos robustos como supervivencia, funcionalidad, deterioro neurocognitivo o calidad de vida. Adicionalmente, el riesgo de sobrecorrección rápida del sodio continúa representando una preocupación

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

clínica relevante debido a la posibilidad de complicaciones neurológicas graves, particularmente en poblaciones frágiles.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue:

Información clínica adicional que incorpore evidencia posterior a SALT-1 y SALT-2, incluyendo extensiones de estudio, análisis post-hoc y/o información observacional disponible, con el fin de precisar el balance beneficio/riesgo del producto de la referencia.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto HELTAVAN, se solicita al interesado:

1. Ajustar el PGR con las preocupaciones de seguridad descritas para el principio activo tolvaptan.

2. Establecer una propuesta de farmacovigilancia adicional para evaluar la seguridad del producto en la etapa poscomercialización.

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

3.1.1.2 ONGENTYS® 50 mg CAPSULAS

Expediente : 20298857
Radicado : 20241341029
Fecha : 31/12/2024
Interesado : BIAL- PORTELA & Ca, S.A.

Composición: Cada cápsula dura contiene 50 mg de opicapona.

Forma farmacéutica: Cápsula dura (cápsula).

Indicaciones:

Ongentys está indicado como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ inhibidores de la DOPA descarboxilasa (IDDC) en pacientes adultos con enfermedad de

Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto con fecha de revisión 18/09/2024 allegado mediante radicado 20241341029
- IPP con fecha de revisión 18/09/2024 allegada mediante radicado 20241341029

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario y aprobación de inserto e información para prescribir con fecha de revisión 18/09/2024 allegados mediante Radicado 20241341029, para el medicamento Ongentys®, principio activo opicapona 50 mg cápsula dura, en las indicaciones: *"Ongentys está indicado como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ inhibidores de la DOPA descarboxilasa (IDDC) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones".*

El interesado allega los estudios clínicos:

Estudio NCT01568073 (BIA-91067-301): Ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y y comparador activo (entacapona), de grupos paralelos, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de opicapona (BIA 9-1067) como tratamiento adyuvante a levodopa/inhibidor de la descarboxilasa de dopa (L-DOPA/DDCI) en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática y fluctuaciones motoras. Se incluyeron 600 pacientes de entre 34 y 82 años, de los cuales 542 completaron el estudio. La duración máxima por participante fue de 71 semanas, incluyendo hasta 2 semanas de selección, una fase doble ciego de 14 a 15 semanas, una extensión abierta de 52 semanas y un seguimiento de seguridad de aproximadamente 2 semanas. El reclutamiento se desarrolló durante cerca de 28 meses, desde el 31 de marzo de 2011 hasta el 30 de noviembre de 2013. El objetivo primario fue determinar la eficacia de opicapona 5 mg, 25 mg y 50 mg una vez al día, en comparación con placebo y entacapona 200 mg, administrados conjuntamente con el

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

tratamiento habitual con L-DOPA/DDCI, para reducir las fluctuaciones motoras. Los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la seguridad y tolerabilidad de las diferentes combinaciones terapéuticas. Durante la fase doble ciego, los 600 participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1:1:1 a cinco grupos paralelos de tratamiento: 121 pacientes al grupo placebo, 122 a entacapona, 122 a opicapona 5 mg, 119 a opicapona 25 mg y 116 a opicapona 50 mg.

Durante la fase doble ciego, los pacientes recibieron opicapona 5 mg, 25 mg o 50 mg una vez al día al acostarse, administrada al menos una hora después de la última dosis diaria de L-DOPA/DDCI, junto con placebo durante las tomas diurnas de L-DOPA/DDCI. El grupo comparador activo recibió entacapona 200 mg con cada dosis diurna de L-DOPA/DDCI (3 a 8 veces al día), además de placebo por la noche. Tras esta fase, los participantes pudieron ingresar a una extensión abierta de 1 año, en la que todos recibieron opicapona, con dosis ajustables entre 5 mg, 25 mg y 50 mg diarios según la respuesta clínica individual.

A la fecha del informe (27 de agosto de 2014), la tasa de finalización varió entre 87.7% y 92.2%, mientras que la suspensión por eventos adversos osciló entre 4.3% y 6.7%, siendo menor con opicapona 50 mg (4.3%). Las características demográficas y clínicas basales fueron equilibradas entre los grupos: aproximadamente 60% de los participantes eran hombres, la edad media osciló entre 63.5 y 64.4 años, la duración media de la enfermedad fue de 6.99 a 7.71 años, el tiempo OFF basal fue de 6.2 a 6.9 horas, y la presencia de discinesias al inicio se observó en 41.7% a 47.1% de los pacientes.

En términos de eficacia, la reducción promedio del tiempo absoluto en estado OFF fue mayor con opicapona 50 mg (-116.8 minutos), seguida de entacapona (-96.3 minutos), opicapona 5 mg (-91.3 minutos), opicapona 25 mg (-85.9 minutos) y placebo (-56,0 minutos). La dosis de 50 mg demostró superioridad frente a placebo (p ajustado = 0.0015) y no inferioridad frente a entacapona (p ajustado = 0.0052), con una diferencia estimada de-26.2 minutos a favor de opicapona. Los análisis de sensibilidad, exploratorios y por subgrupos confirmaron la robustez de los resultados, sin evidencia de interacción por edad, sexo, región geográfica, duración o gravedad de la enfermedad, ni por tratamientos antiparkinsonianos concomitantes. La disminución del tiempo OFF se acompañó de un incremento del tiempo ON, principalmente sin discinesias problemáticas, mientras que las evaluaciones globales de cambio realizadas por investigadores y pacientes favorecieron especialmente a opicapona 50

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

mg. No se observaron diferencias relevantes entre grupos en las escalas UPDRS, PDSS, PDQ-39 y NMSS.

Respecto a la seguridad, alrededor de la mitad de los participantes presentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento. La incidencia fue de 49.6% con placebo, 56.6% con entacapona y entre 51.6% y 54.6% con opicapona. Los eventos adversos más frecuentes asociados a opicapona fueron discinesia (12.4% vs. 4.1% con placebo), insomnio (4.5% vs. 0.8%) y mareo (3.1% vs. 0.8%). No se registraron muertes y la frecuencia de eventos adversos graves fue menor con opicapona (≤3.5%) que con placebo (5.0%) o entacapona (6.6%). Asimismo, no se identificaron hallazgos clínicamente relevantes en parámetros de laboratorio, función hepática, signos vitales, exploraciones neurológicas, electrocardiogramas o riesgo de suicidio.

En la fase de extensión abierta de 52 semanas del estudio (fecha del informe: 20/08/2015), se incluyeron 495 pacientes que habían completado la fase doble ciego, de los cuales 432 (87.3%) finalizaron el seguimiento. La población presentó una edad media de 63.7 años, una duración media de la enfermedad de 7.7 años, tratamiento con levodopa durante 6.1 años y fluctuaciones motoras durante 2.6 años; además, 41.8% presentaban discinesias al inicio de la fase abierta. El tiempo medio en estado OFF al inicio de esta fase fue de 4.9 horas, inferior al observado al inicio del estudio doble ciego (6.5 horas), reflejando el beneficio previamente alcanzado.

Los resultados mostraron mantenimiento e incluso una ligera mejora del efecto terapéutico de opicapona a largo plazo. Al finalizar las 52 semanas, el tiempo OFF se redujo en 126.9 minutos respecto al valor basal del estudio doble ciego y en 33.8 minutos adicionales respecto al inicio de la fase abierta. Este beneficio se acompañó de un incremento del tiempo ON total de 119.7 minutos, con una ganancia durante la fase abierta de 32.0 minutos de tiempo ON sin discinesias, mientras que el tiempo ON con discinesias no problemáticas y problemáticas disminuyó ligeramente (−3.6 y −0.3 minutos, respectivamente). Los mayores beneficios se observaron en los pacientes que cambiaron de placebo o entacapona a opicapona, quienes experimentaron reducciones significativas del tiempo OFF de −64.9 minutos (IC95%: −93.9 a −35.9) y −39.3 minutos (IC95%: −67.6 a −11.1), respectivamente. Al final del seguimiento, 69.2% de los pacientes fueron respondedores en tiempo OFF y 67.0% en tiempo ON (≥1 hora de mejoría); además, 55.1% lograron una reducción del tiempo OFF de al menos 2 horas y 44.9% de al menos 2.5 horas.

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En términos de seguridad, 68.1% de los participantes presentó al menos un evento adverso emergente del tratamiento, predominantemente de intensidad leve (54.9%) o moderada (35.8%). Los eventos más frecuentes fueron discinesia (14.5%), disminución del efecto terapéutico (12.1%), empeoramiento de la enfermedad de Parkinson (6.7%), dolor lumbar (4.6%) e insomnio (4.6%). Se notificaron 11 muertes, ninguna considerada relacionada con opicapona, y 48 pacientes (9.7%) presentaron eventos adversos graves, de los cuales solo 1.0% fueron considerados posiblemente relacionados con el tratamiento. Menos del 7% de los participantes suspendieron la medicación por eventos adversos y no se identificaron señales relevantes de hepatotoxicidad, alteraciones cardiovasculares, cambios clínicamente significativos en pruebas de laboratorio, electrocardiogramas, signos vitales, conducta suicida o trastornos del control de impulsos.

Estudio NCT01227655 (BIA-91067-302): Ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de opicapona como tratamiento adyuvante a levodopa/inhibidor de la descarboxilasa de dopa (L-DOPA/DDCI) en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática y fluctuaciones motoras. Se aleatorizaron 427 pacientes de entre 36 y 83 años, de los cuales 376 completaron el estudio. El diseño incluyó un período de selección de 2 semanas seguido de una fase doble ciego de 14 a 15 semanas con tres grupos paralelos de tratamiento.

Durante la fase doble ciego, los participantes recibieron opicapona 25 mg o 50 mg una vez al día, o placebo, administrados al menos una hora después de la última dosis diaria de L-DOPA/DDCI. Posteriormente, los pacientes tuvieron la opción de continuar en una fase de extensión abierta de 1 año, en la que recibieron opicapona 25 mg o 50 mg una vez al día al acostarse, con ajustes de dosis según la respuesta clínica individual. El reclutamiento se desarrolló desde el 18 de marzo de 2011 hasta el 11 de julio de 2012.

El objetivo principal fue determinar la reducción de las fluctuaciones motoras en comparación con placebo, mientras que los objetivos secundarios incluyeron la evaluación de la seguridad y tolerabilidad del tratamiento.

El estudio comprendió una fase doble ciego de 14 a 15 semanas, precedida por un período de selección de hasta 2 semanas, seguida de una extensión abierta de 1 año, cuyos resultados fueron reportados por separado.

Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1:1 a placebo, opicapona 25 mg o opicapona 50 mg, administrados una vez al día en combinación con el tratamiento habitual con L-DOPA/DDCI. Durante las primeras 2 a 3 semanas de la fase doble ciego se permitió ajustar a la baja la dosis de levodopa según la respuesta clínica, sin exceder posteriormente la dosis basal; desde ese momento y hasta la finalización del período doble ciego, la dosis de levodopa debía permanecer estable. Asimismo, no se permitió iniciar nuevos tratamientos antiparkinsonianos y los tratamientos concomitantes existentes debían mantenerse sin modificaciones.

Inicialmente se planificó la aleatorización de 405 pacientes (135 por grupo); sin embargo, se obtuvo el consentimiento de 485 sujetos y finalmente se aleatorizaron 427 pacientes. Para los análisis se incluyeron 411 participantes en la población de seguridad (Safety Set) y 407 en la población de análisis completo (Full Analysis Set, FAS). La duración total potencial del tratamiento para cada participante fue de hasta 67 semanas, considerando la fase doble ciego y la extensión abierta posterior.

A la fecha del informe (12 de junio de 2014), en la población de análisis completo (FAS), la reducción media ajustada (LS mean) fue de −118,77 minutos con opicapona 50 mg, frente a −101,67 minutos con opicapona 25 mg y −64,46 minutos con placebo. La diferencia respecto a placebo fue de −54,31 minutos para opicapona 50 mg (p=0,0081), alcanzando significación estadística, mientras que para opicapona 25 mg fue de −37,21 minutos (p=0,1061), sin alcanzar significación. Resultados similares se observaron en la población por protocolo (PP), confirmando la consistencia de los hallazgos. Los análisis de sensibilidad y de subgrupos respaldaron la robustez de los resultados, evidenciando un efecto favorable independientemente de la edad, sexo, duración o gravedad de la enfermedad, y del uso de otros tratamientos antiparkinsonianos.

Las variables secundarias apoyaron los resultados del desenlace primario. La proporción de respondedores con reducción del tiempo OFF fue de 62,4% con opicapona 25 mg (p=0,0405) y 66,0% con opicapona 50 mg (p=0,0088). Asimismo, se observó una reducción significativa del porcentaje de tiempo OFF de −4,31% (p=0,0297) y −5,46% (p=0,0042) para las dosis de 25 mg y 50 mg, respectivamente. Estas mejorías se acompañaron de incrementos del tiempo ON de 45,42 minutos (p=0,0204) con opicapona 25 mg y 52,59 minutos (p=0,0051) con opicapona 50 mg, principalmente a expensas del tiempo ON sin discinesias problemáticas. No se observaron aumentos significativos del tiempo ON con discinesias problemáticas. Las escalas clínicas UPDRS, PDSS, PDQ-39 y NMSS mostraron ligeras mejorías en todos los grupos sin diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.

En cuanto a la seguridad, la incidencia de eventos adversos emergentes del tratamiento fue comparable entre grupos, reportándose en 64,0% de los pacientes con placebo, 69,6% con opicapona 25 mg y 72,0% con opicapona 50 mg. Los eventos adversos más frecuentes asociados a opicapona fueron discinesia (24,0% vs. 8,1% con placebo), estreñimiento (8,0% vs. 1,5%) y xerostomía (6,9% vs. 0,7%). La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve o moderada. Se registró una única muerte durante el tratamiento, ocurrida en el grupo placebo por neumonía. Los eventos adversos graves ocurrieron en 4,4% de los participantes, sin evidencia de tendencias dosis-dependientes ni señales de toxicidad cardiovascular, cerebrovascular o hepática. No se identificaron casos de melanoma, criterios de ley de Hy ni alteraciones clínicamente relevantes en laboratorio, signos vitales, exploraciones neurológicas o electrocardiográficas. Tampoco se observaron diferencias respecto a conducta suicida, mientras que los trastornos del control de impulsos fueron poco frecuentes.

La Sala considera que la evidencia presentada permite concluir con moderada a alta certeza que opicapona produce un efecto no inferior a entacapona en la disminución de fluctuaciones motoras en pacientes con enfermedad de Parkinson que las presentan, con un perfil de seguridad en el que se destacan discinesia y alteraciones neurosiquiátricas, por tanto, recomienda aprobar la evaluación farmacológica de entacapona en la indicación: *"como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ inhibidores de la DOPA descarboxilasa (IDDC) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones",* con la siguiente información:

Composición: Cada cápsula dura contiene 50 mg de opicapona.

Forma farmacéutica: Cápsula dura (cápsula).

Indicaciones:

Ongentys está indicado como terapia adyuvante a las preparaciones de levodopa/ inhibidores de la DOPA descarboxilasa (IDDC) en pacientes adultos con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras de final de dosis que no puedan ser estabilizados con esas combinaciones.

Dosificación y Grupo etario:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

<u>Posología</u>

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La dosis recomendada es 50 mg de opicapona.

Ongentys se debe tomar una vez al día al acostarse, por lo menos una hora antes o después de las combinaciones de levodopa.

Ajustes de la dosis de la terapia antiparkinsoniana

Ongentys debe administrarse como adyuvante al tratamiento con levodopa y mejora los efectos de la levodopa. Por lo tanto, a menudo es necesario ajustar la dosis de levodopa, ampliando los intervalos de dosificación y/o reduciendo la cantidad de levodopa por dosis, dentro de los primeros días hasta las primeras semanas tras iniciar el tratamiento con opicapona, de acuerdo a la situación clínica del paciente.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, la siguiente dosis debe tomarse como estaba previsto. El paciente no debe tomar una dosis extra para compensar la dosis olvidada.

Poblaciones Especiales:

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

Se debe tener precaución en los pacientes >85 años debido a la limitada experiencia en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que opicapona no se excreta por el riñón.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh Clase A).

La experiencia clínica es limitada en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh Clase B). Se debe tener precaución en estos pacientes y puede ser necesario ajustar la dosis. No hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh Clase C), por lo tanto, no se recomienda opicapona en estos pacientes.

Población pediátrica

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El uso de Ongentys en la población pediátrica para la indicación de enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras no es relevante.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas se deben tragar enteras con agua.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Feocromocitoma, para ganglioma u otros tumores secretores de catecolaminas.

Antecedentes de síndrome neuroléptico maligno y/o rabdomiólisis no traumática.

Uso concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO-A e IMAO-B) (p. ej. fenelzina, tranilcipromina y moclobemida) distintos de los usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Ajustes de la dosis para la terapia antiparkinsoniana

Ongentys se debe administrar como adyuvante al tratamiento con levodopa. Por lo tanto, las precauciones válidas para el tratamiento con levodopa también se deben tener en cuenta para Ongentys. Opicapona aumenta los efectos de la levodopa. Para reducir las reacciones adversas dopaminérgicas relacionadas con la levodopa (p. ej. discinesia, alucinaciones, náuseas, vómitos e hipotensión ortostática), a menudo es necesario ajustar la dosis diaria de levodopa ampliando los intervalos de dosis y/o reduciendo la cantidad de levodopa por dosis durante los primeros días hasta las primeras semanas tras iniciar el tratamiento con Ongentys, de acuerdo con la situación clínica del paciente.

Si se interrumpe el tratamiento con Ongentys es necesario ajustar la dosis de los otros tratamientos antiparkinsonianos, especialmente la levodopa, para lograr un nivel suficiente de control de los síntomas.

Desórdenes psiquiátricos

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los trastornos del control de impulsos incluyendo ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, compra o gasto compulsivo, atracones y comer compulsivamente pueden ocurrir en pacientes tratados con agonistas de la dopamina y/u otros tratamientos dopaminérgicos. Los pacientes deben ser controlados regularmente para detectar la aparición de trastornos del control de los impulsos, recomendándose la revisión del tratamiento si se presentan estos síntomas.

Otros

Se notificaron aumentos en las enzimas hepáticas en los estudios con inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) tipo nitrocatecol. Para los pacientes que experimentan anorexia progresiva, astenia y pérdida de peso en un período relativamente corto de tiempo, se debe considerar una evaluación médica general incluyendo la función hepática.

Excipientes

Ongentys contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Ongentys contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)

La combinación de opicapona e inhibidores de la MAO podría dar lugar a la inhibición de la mayoría de las vías responsables del metabolismo de las catecolaminas. Debido a esto, está contraindicado el uso concomitante de opicapona con inhibidores de la MAO (p. ej. fenelzina, tranilcipromina y moclobemida), distintos de los usados para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Está permitido el uso concomitante de opicapona e inhibidores de la MAO para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, p. ej. rasagilina (hasta 1 mg/ día) y selegilina (hasta 10 mg/ día en la formulación oral o 1,25 mg/ día en la formulación de absorción bucal).

No hay experiencia con opicapona cuando se utiliza de forma concomitante con el inhibidor de la MAO-B, safinamida. Por lo tanto, se debe tener precaución al utilizarlos de forma conjunta.

Medicamentos metabolizados por la COMT

Opicapona puede interferir con el metabolismo de los medicamentos que contienen un grupo catecol y que son metabolizados por la COMT, p. ej. rimiterol, isoprenalina, adrenalina, noradrenalina, dopamina, dobutamina o dopexamina, potenciando el efecto de estos medicamentos. Se aconseja la supervisión cuidadosa de los pacientes en tratamiento con estos medicamentos cuando se utiliza opicapona.

Antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina

Existe una experiencia limitada con opicapona cuando se utiliza de forma concomitante con antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de noradrenalina (p. ej. venlafaxina, maprotilina y desipramina). Por lo tanto, se debe tener precaución al utilizarlos de forma conjunta.

Quinidina

Un estudio realizado en voluntarios sanos mostró que cuando se administraba de forma conjunta una dosis única de 50 mg de opicapona (en 1 hora) con una dosis única de quinidina (600 mg), la exposición sistémica de opicapona disminuía en un 37% (AUC0-tlast). Por lo tanto, se debe prestar especial atención a los casos en que la quinidina necesite ser administrada junto con opicapona, ya que se debe evitar su administración conjunta.

Sustratos CYP2C8 y OATP1B1

Opicapona es un inhibidor débil in vitro del CYP2C8 y OATP1B1, mientras que la repaglinida es un sustrato de CYP2C8 y OATP1B1 sensible. Un estudio llevado a cabo en sujetos sanos mostró que no hubo cambios en la exposición de repaglinida cuando fue administrada después de múltiples administraciones de opicapona 50 mg una vez al día.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de opicapona en mujeres embarazadas. Opicapona atravesó la placenta en ratas. Los estudios en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

recomienda utilizar Ongentys durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

Los niveles de opicapona en la leche de ratas lactantes fueron equivalentes a los del plasma. Se desconoce si opicapona o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/bebés. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ongentys.

Fertilidad

No se han estudiado los efectos de opicapona sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales con opicapona no sugieren efectos perjudiciales respecto a la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de opicapona en asociación con levodopa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. La administración conjunta de opicapona y levodopa puede provocar mareo, ortostatismo sintomático y somnolencia. Por lo tanto, se debe tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron los trastornos del sistema nervioso. La discinesia fue la reacción adversa al tratamiento notificada con mayor frecuencia (17,7%).

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla (Tabla 1), se enumeran, según el Sistema de Clasificación de Órganos y la frecuencia, todas las reacciones adversas.

Los grupos de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Frecuencia de las reacciones adversas (MedDRA) en los estudios Fase 3 controlados con placebo

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Apetito disminuido, hipertrigliceridemia
Trastornos psiquiátricos		Sueños anormales alucinación, alucinación visual, insomnio	Ansiedad, Depresión, alucinación auditiva, pesadillas, trastorno del sueño
Trastornos del sistema Nervioso	Discinesia	Mareo, cefalea, somnolencia	Disgeusia, hiperquinesia, síncope
Trastornos oculares			Ojo seco
Trastornos del oído y del laberinto			Congestión del oído
Trastornos cardiacos			Palpitaciones
Trastornos vasculares		Hipotensión ortostática	Hipertensión, hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea
Trastornos gastrointestinales		Estreñimiento , boca seca, náuseas,	Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

		vómitos	**superior, dispepsia**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		**Espasmos musculares**	**Fasciculaciones musculares, rigidez musculoesquelética, mialgia, dolor en las extremidades**
Trastornos renales y Urinarios			**Cromaturia, nicturia**
Exploraciones complementarias		**Creatinfosfoquinasa aumentada en sangre**	**Pérdida de peso**
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			**Caídas**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			**Fatiga**

<u>Notificación de sospechas de reacciones adversas</u>

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

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación.

Sobredosis

No existe un antídoto específico conocido. Se debe administrar un tratamiento sintomático y de apoyo según corresponda. Se debe considerar la eliminación de opicapona mediante lavado y/ o inactivación gástrica con carbón activado.

Vía de administración: Oral.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma farmacológica: 19.13.0.0.N10

ATC	Principio Activo	Forma Farmacéutica	Concentración
N04BX04	OPICAPONA	CÁPSULA	50 mg

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto con fecha de revisión 18/09/2024 y la información para prescribir con fecha de revisión 18/09/2024 allegados mediante Radicado 20241341029.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 6.0 del producto ONGENTYS se considera que:

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

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

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

3.1.1.3 AMVUTTRA®

Expediente : 20299378
Radicado : 20241341535
Fecha : 31/12/2024
Interesado : MEDISON PHARMA TRADING AG.

Composición: Cada jeringa precargada contiene vutrisirán sódico equivalente a 25 mg de vutrisirán en 0.5 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

AMVUTTRA® está indicado para el tratamiento de:

• amiloidosis hereditaria por transtiretina en adultos con polineuropatía

• amiloidosis adquirida o hereditaria por transtiretina en adultos con miocardiopatía

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

- Evaluación farmacológica e Inclusión en Normas Farmacológicas.
- Inserto versión Nov 2024 allegado mediante radicados 20241341535
- IPP versión Nov 2024 allegada mediante radicado 20241341535

CONCEPTO: Revisada la documentación allega por el interesado mediante Radicado 20241341535, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos encuentra que se solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para vutrisirán (Amvuttra®) solución inyectable 25 mg; asimismo, aprobación de inserto y la información para prescribir versión Nov 2024 allegados mediante Radicado 20241341535, en las indicaciones: "AMVUTTRA® está indicado para el tratamiento de: Amiloidosis hereditaria mediada por transtiretina (hATTR) en

adultos con polineuropatía y Amiloidosis adquirida (wtATTR) o hereditaria por transtiretina en adultos con miocardiopatía.

Como soporte allegó los siguientes estudios:

HELIOS-A (NCT03759379) incluyó 164 pacientes (vutrisiran, n=122; patisiran, n=42) una vez cada 3 meses durante 18 meses y utilizó el brazo placebo del estudio APOLLO (NCT01960348) como comparador externo para los criterios primarios y la mayoría de los demás criterios de eficacia. Tras el periodo de tratamiento de 18 meses, todos los participantes serán asignados aleatoriamente para recibir la inyección de Vutrisiran 50 mg SC una vez cada 6 meses (cada 6 meses) o la de 25 mg cada 3 meses durante el Periodo de Extensión Aleatoria del Tratamiento (RTE). Tras la implementación de la Enmienda 6, los participantes que reciban vutrisiran SC 50 mg cada 6 meses pasarán a vutrisiran SC 25 mg cada 3 meses en su siguiente dosis programada. Las variantes T60A o V122I TTR, históricamente asociadas con miocardiopatía, estuvieron presentes en 25 (15%) pacientes. A los 9 meses, vutrisiran logró una reducción rápida y sostenida de los niveles séricos de TTR, similar al patisiran. Vutrisiran mejoró significativamente el mNIS+7 frente al placebo externo (cambio medio de LS [±SE] respecto al inicio: −2,2±1,4 [vutrisiran]; +14,8±2,0 [placebo]; diferencia −17,0; p=3,5×10−12). Vutrisiran también mejoró significativamente la calidad de vida (Norfolk QOL-DN), la velocidad de marcha (prueba de caminata de 10 metros), el estado nutricional (IMC) y la discapacidad (R-ODS) frente al placebo externo en el mes 9. Los niveles de NT-proBNP mejoraron frente al placebo externo en la población mITT (ratio geométrica ajustada de cambio de pliegues: 0,6; p=9,2×10−7) y una subpoblación cardíaca predefinida (grosor basal de la pared del VE ≥1,3 cm y sin antecedentes médicos de enfermedad de la válvula aórtica o hipertensión). La mayoría de los EAs con vutrisiran fueron leves o moderados, sin interrupciones ni muertes relacionadas con el medicamento.

HELIOS-B, un EC de fase 3, aleatorizado, controlado con placebo. En total se incluyeron 654 pacientes en este análisis: 257 (39,3%) tenían <75 años, 201 (30,7%) tenían entre 75 y <80 y 196 (30,0%) tenían ≥80 años. En el momento basal, el 40 % de los pacientes recibía tratamiento con tafamidis. La variable primaria de la eficacia fue el resultado compuesto de mortalidad por todas las causas y acontecimientos CV recurrentes (hospitalizaciones por causas CV y visitas a urgencias por IC) durante el periodo de tratamiento doble ciego de hasta 36 meses, evaluado en la población global y en la población en monoterapia (definida como los pacientes que no habían recibido tafamidis en el momento basal del estudio). En la variable primaria compuesta el HR fue de 0,718 (IC del 95 %: 0,555; 0,929), valor de p = 0,0118 y de 0,672

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

(IC del 95 %: 0,487;0,929), valor de p = 0,0162 en ambas poblaciones respectivamente. Aproximadamente, el 77 % de todas las muertes en HELIOS-B fueron por causas CV. La tasa de muertes por causas CV y no CV fue menor en los pacientes tratados con vutrisirán que en los tratados con placebo. Del número total de acontecimientos CV, el 87,9 % fueron hospitalizaciones por causas CV y el 12,1 % fueron visitas a urgencias por IC. Ambos componentes de la variable primaria compuesta contribuyeron individualmente al efecto del tratamiento en la población global y en la población en monoterapia. En la mortalidad por todas las causas, el HR fue de 0,694 (IC del 95 %: 0,490;0,982) y de 0,705 (IC del 95 %: 0,467;1,064) en ambas poblaciones; y en el segundo componente, las hospitalizaciones por causas CV y consultas a urgencias por IC, el HR fue de 0,733 (IC del 95 %: 0,610;0,882) y 0,676 (IC del 95 %: 0,533; 0,857). En el análisis de la variable secundaria de la mortalidad por todas las causas, que incluyó datos hasta el mes 42, teniendo en cuenta el período doble ciego y hasta 6 meses adicionales de datos de supervivencia para todos los pacientes, vutrisirán produjo un HR = 0,645; IC del 95 %: 0,463; 0,898; valor de p = 0,0098, y un HR = 0,655; IC del 95 %: 0,440; 0,973; valor de p = 0,0454). Se observó un efecto del tratamiento estadísticamente significativo a favor de vutrisirán para la 6-MWT tanto en la población global como en la población en monoterapia (valor de p < 0,001 y de p = 0,0005, respectivamente), la puntuación en KCCQ-OS (en todos los dominios) (valores de p de 0,0008 y 0,0003, respectivamente) y la clase estable o mejorada según la NYHA (valores de p de 0,0217 y de 0,0121, respectivamente).

Los resultados del análisis de subgrupos preespecificados (edad <75/>75 años, uso tafamidis al inicio del estudio, ATTR wt/h, NYHA I-II/III y niveles de NT-proBNP al inicio del estudio ≤ 2000pg/ml / > 2000pg/ml) para la variable primaria compuesta mostraron una respuesta favorable y generalmente consistente para vutrisirán tanto en la población global y de la población en monoterapia, y esto también se observó en las variables secundarias. Existe incertidumbre de la eficacia de vutrisirán en los pacientes en tratamiento de base con tafamidis, en pacientes con ATTRh y en los pacientes con daño cardiaco avanzado. Los datos sobre la administración en combinación con tafamidis son difíciles de interpretar ya que los resultados en los subgrupos no son lo suficiente robustos como para extraer conclusiones. Puede haber cierto solapamiento en la eficacia entre el inicio del efecto de tafamidis tras el inicio del tratamiento y el inicio de la eficacia de vutrisirán. No se pueden extraer conclusiones sobre si la coadministración de ambos fármacos ofrece beneficios en comparación con la administración de vutrisirán o tafamidis en monoterapia. Los datos tampoco proporcionan información sobre si la eficacia de vutrisirán es comparativamente mayor que la de tafamidis. Vutrisirán mostró un perfil de

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

seguridad consistente con la enfermedad y las comorbilidades esperadas para la población con ATTR-CM.

Los EA notificados con mayor frecuencia tras el tratamiento con vutrisirán en pacientes con ATTR (HELIOS-A y HELIOS-B) han sido reacciones en el sitio de inyección, alteraciones de los niveles de FA, y alteraciones en los niveles de la ALT. En este sentido, en el estudio HELIOS-B, 97 (30 %) de los pacientes tratados con vutrisirán y 78 (24 %) de los tratados con placebo presentaron un aumento leve de la ALT superior al LSN e inferior o igual a 3 veces el LSN. Posteriormente estos valores se normalizaron. Se notificaron más EA que llevaron a la interrupción del tratamiento y fallecimientos con el placebo que con vutrisirán. No se observaron problemas de seguridad relacionados con eventos cardíacos.

Con base en la evaluación integral de la información aportada, la Sala considera que Vutrisirán responde a una necesidad médica no cubierta en pacientes con amiloidosis ATTR, enfermedad rara, progresiva y fatal, existe consistencia y solidez entre la evidencia preclínica, clínica y la experiencia internacional, el esquema de administración subcutánea trimestral representa una ventaja clínica y operativa frente a otras alternativas disponibles, el perfil de seguridad es favorable y manejable, con medidas de minimización claramente definidas (suplementación de vitamina A y seguimiento clínico).

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

Composición: Cada jeringa precargada contiene vutrisirán sódico equivalente a 25 mg de vutrisirán en 0.5 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

<u>Polineuropatía de la amiloidosis hereditaria mediada por la transtiretina</u>

Vutrisirán (Amvuttra®) está indicado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina en pacientes adultos con polineuropatía (ATTRh-PN) en estadio 1 o 2.

<u>Cardiomiopatía por amiloidosis mediada por transtiretina de tipo salvaje o hereditaria</u>

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Vutrisirán (Amvuttra®) está indicado para el tratamiento de la cardiomiopatía por amiloidosis mediada por transtiretina adquirida o hereditaria (ATTR-CM) en pacientes adultos.

Dosificación y Grupo etario:

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de AMVUTTRA® es de 25 mg administrada mediante inyección subcutánea una vez cada 3 meses.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, administre AMVUTTRA® lo antes posible. Reanude la dosificación cada 3 meses (trimestralmente) a partir de la dosis administrada más reciente.

Poblaciones Especiales:

Pacientes pediátricos

No se han estudiado la seguridad y eficacia de AMVUTTRA® en niños o adolescentes <18 años.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes ≥65 años.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total ≤1 x el límite superior de lo normal [LSN] y aspartato aminotransferasa [AST] >1 x LSN, o bilirrubina total >1,0 a 1,5 x LSN y cualquier AST) o moderada (bilirrubina total >1,5 a 3 × LSN y cualquier AST). AMVUTTRA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Insuficiencia renal

No es necesario ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] ≥30 a <90 mL/min/1,73 m2).

AMVUTTRA® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Administración

Solo para uso subcutáneo.

AMVUTTRA® se suministra en una jeringa precargada de un solo uso. Inspeccione visualmente la solución del medicamento para detectar partículas y decoloración. No la use si está descolorida o si hay partículas presentes.

Antes de la administración, si se almacena en frío, deje que AMVUTTRA® se caliente dejando la caja a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.

- **Administre la inyección subcutánea en uno de los siguientes lugares: abdomen, muslos o parte superior del brazo. Si se inyecta en la parte superior del brazo, la inyección debe ser administrada por un profesional de la salud o un cuidador. No inyecte en tejido cicatricial o áreas que estén enrojecidas, inflamadas o hinchadas.**
- **Si se inyecta en el abdomen, evite el área alrededor del ombligo.**

Contraindicaciones:

AMVUTTRA® está contraindicado en pacientes con antecedentes graves de hipersensibilidad al vutrisirán o sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

ADVERTENCIA Y PRECAUCIONES DE USO

Niveles séricos reducidos de vitamina A y suplementación recomendada

Al reducir la proteína TTR sérica, el tratamiento con AMVUTTRA® produce una disminución de los niveles séricos de vitamina A. Se recomienda la suplementación con la cantidad diaria recomendada de vitamina A para los pacientes que toman AMVUTTRA®. Los niveles séricos de vitamina A no deben utilizarse para guiar la suplementación de vitamina A durante el tratamiento con AMVUTTRA®.

Los pacientes con amiloidosis hATTR pueden presentar síntomas oculares debido a la deposición de amiloide en el ojo. Si un paciente presenta síntomas oculares que sugieran deficiencia de vitamina A (p. ej., ceguera nocturna), se recomienda la derivación a un oftalmólogo.

Interacciones

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Interacciones entre medicamentos

No se han realizado estudios clínicos sobre interacciones entre medicamentos. No se espera que AMVUTTRA® cause interacciones entre medicamentos ni que se vea afectado por inhibidores o inductores de las enzimas del citocromo P450, ni que module la actividad de los transportadores de medicamentos.

Interacciones entre medicamentos y alimentos

No corresponde.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se recomienda el uso de AMVUTTRA® durante el embarazo.

No existen datos sobre el uso de AMVUTTRA® en mujeres embarazadas.

Se desconocen los efectos de una reducción de la TTR sérica materna o de los niveles séricos de vitamina A en el feto.

No se observaron efectos adversos sobre el embarazo o el desarrollo embriofetal relacionados con vutrisiran en ratas a 97 veces la dosis máxima recomendada para humanos y en conejos a 1935 veces la dosis máxima recomendada para humanos.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de AMVUTTRA® en la fertilidad humana.

No se detectó ningún impacto en la fertilidad masculina o femenina en estudios con animales.

Mujeres en edad fértil

Se recomienda que las mujeres en edad fértil utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con AMVUTTRA®. Si una mujer tiene intención de quedarse embarazada, se recomienda interrumpir el tratamiento con AMVUTTRA® y controlar los niveles séricos de vitamina A. Los niveles séricos de vitamina A pueden permanecer reducidos durante más de 12 meses después de la última dosis de AMVUTTRA®.

Lactancia

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

No existe información sobre la presencia de AMVUTTRA® en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de AMVUTTRA® y cualquier posible efecto adverso en el lactante debido a AMVUTTRA® o a la afección materna subyacente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con AMVUTTRA® para evaluar los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria durante el tratamiento. Se considera que AMVUTTRA® tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

<u>Ensayos clínicos</u>

Dos ensayos clínicos multicéntricos aleatorizados de fase 3 (HELIOS-A y HELIOS-B) evaluaron la seguridad de AMVUTTRA® en 448 pacientes con amiloidosis ATTR, incluidos 122 pacientes con amiloidosis hATTR con polineuropatía (HELIOS-A) y 326 pacientes con amiloidosis hATTR o wtATTR con miocardiopatía (HELIOS-B). De ellos, en HELIOS-A, 118 pacientes recibieron tratamiento durante ≥18 meses. La duración media del tratamiento fue de 18,8 meses (rango: 1,7 - 19,4 meses). En el período doble ciego de HELIOS-B, 257 pacientes recibieron tratamiento durante ≥30 meses y 77 pacientes recibieron tratamiento durante ≥36 meses; la duración media del tratamiento fue de 30,7 meses (rango: 0,6 a 38,7 meses).

<u>Amiloidosis hATTR con polineuropatía</u>

Durante el período de tratamiento de 18 meses de HELIOS-A, el perfil de seguridad de AMVUTTRA® fue generalmente consistente en todos los subgrupos, incluidos edad, sexo, raza, peso, región geográfica, genotipo, estadio de la enfermedad y pacientes que cumplieron con los criterios predefinidos de afectación cardíaca (espesor de la pared del ventrículo izquierdo [VI] inicial ≥13 mm sin antecedentes de hipertensión o enfermedad de la válvula aórtica).

<u>Amiloidosis wtATTR o hATTR con miocardiopatía</u>

En el período de tratamiento doble ciego de HELIOS-B de hasta 36 meses, la naturaleza, frecuencia y gravedad de los eventos adversos en pacientes tratados con AMVUTTRA® fueron similares a los del placebo. No se identificaron reacciones adversas. El perfil de seguridad de AMVUTTRA® en HELIOS-B fue consistente en

todos los subgrupos estudiados, incluidos edad, sexo, raza, región geográfica, tipo de amiloidosis ATTR (hATTR o wtATTR), uso inicial de tafamidis y clase de la NYHA.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas asociadas con AMVUTTRA® y observadas en estudios clínicos se tabulan a continuación.

Las reacciones adversas se presentan como términos preferidos de MedDRA y bajo la Clasificación de órganos del sistema (SOC) de MedDRA. En la Tabla 1, la frecuencia de las reacciones adversas se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

• Frecuentes (≥1/100 a <1/10)

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas para AMVUTTRA®		
Clasificación de órganos y sistemas	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Reacción en el sitio de la inyección**	**Frecuente**

Durante el período de tratamiento de 18 meses con HELIOS-A, se notificaron reacciones en el lugar de la inyección en 5 (4,1 %) pacientes tratados con AMVUTTRA®, que se produjeron en el 0,6 % de las inyecciones. Los síntomas notificados incluyeron hematomas, eritema, dolor, prurito y calor. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves, transitorias y no llevaron a la interrupción del tratamiento.

Inmunogenicidad

En los estudios HELIOS-A y HELIOS-B, 4 (3,3 %) y 1 (0,3 %) pacientes tratados con AMVUTTRA®, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifármaco (ADA). En ambos estudios, los títulos de ADA fueron bajos y transitorios sin evidencia de un

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

efecto sobre la eficacia clínica, la seguridad o los perfiles farmacocinéticos o farmacodinámicos de vutrisiran.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

No corresponde.

Sobredosis

Signos y síntomas

La experiencia notificada con sobredosis es limitada.

Manejo

En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente para detectar signos o síntomas de efectos adversos y administrarle el tratamiento adecuado.

Vía de administración: Subcutánea

Condición de venta: Venta bajo fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N260

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
N07XX18	VUTRISIRAN	SOLUCIÓN INYECTABLE	25 mg / 0.5 mL jeringa precargada

La Sala aclara la Norma Farmacológica 8.2.7.0.N160 en el sentido de que dicha norma corresponde a: *"Se acepta para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IV-A (MPS IV-A, síndrome de Morquio tipo A)", incluye solamente la "Elosulfasa Alfa".*

Asimismo, aclara la Norma Farmacológica 8.2.7.0.N260 en el sentido de que dicha norma corresponde a: *"Se aceptan únicamente con la indicación para el tratamiento de la amiloidosis mediada por transtiretina".*

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La Sala aclara que para tafamidis y tafamidis meglumina corresponde la Norma Farmacológica es 8.2.7.0.N260 y no la 8.2.7.0.N160.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto Amvuttra se considera que:

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

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

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

3.1.1.4 XCOPRI®

Expediente : 20299951
Radicado : 20241341982
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Eurofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada tableta contiene 12,5 mg de cenobamato
Cada tableta recubierta contiene 50 mg de cenobamato
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de cenobamato

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de cenobamato

Forma farmacéutica:

Tableta
Tableta recubierta

Indicaciones:

Para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en adultos

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

- Evaluación farmacológica sin fines de registro
- Inclusión en el listado de medicamento vital no disponible.

CONCEPTO: Revisada la documentación allega por el interesado mediante Radicado 20241341982, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica sin fines de obtención de registro sanitario para inclusión en el listado de medicamento vital no disponible para cenobamato (XCOPRI®) tableta y tableta recubierta 12,5 mg, 50 mg, 100 mg, y 200 mg, en la indicación: *"Para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial en adultos"*.

La Sala encuentra que la información allegada es incompleta, se circunscribe a datos pormenorizados (5000 folios) de los estudios fase 1 de farmacocinética. No hay información de estudios fase 2 o fase 3. Por tanto, recomienda requerir al interesado para que allegue información preclínica y clínica que permita una adecuada valoración del balance beneficio- riesgo del producto de la referencia en la indicación propuesta, incluyendo análisis de calidad de vida. Lo allegado se circunscribe a estudios y protocolos de fase 1, únicamente.

Con respecto a la solicitud de inclusión en el Listado de Medicamentos Vitales No Disponibles, la Sala recomienda requerir al interesado para que justifique su inclusión en dicho listado a la luz del Decreto 481 de 2004, en particular con lo establecido en los artículos 2, 3 y 4 del precitado Decreto.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) este se relacionará y detallarán en el acto administrativo.

3.1.1.5 IZERVAY 2 mg/mL

Expediente : 20301755
Radicado : 20251045328
Fecha : 25/02/2025
Interesado : ASTELLAS FARMA COLOMBIA

Composición: Cada vial contiene 20 mg/ml de avacincaptad pegol (base oligonucleotídica) en 0,35 ml de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

IZERVAY está indicado para el tratamiento de la Atrofia Geográfica (AG) secundaria a la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE).

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- IPP allegado mediante radicado 20251045328
- Inserto información para el paciente allegado mediante radicado 20251045328

CONCEPTO: Revisada la documentación allega por el interesado mediante Radicado 20251045328, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para avacincaptad pegol (base oligonucleotídica) (IZERVAY®) solución inyectable 20 mg/mL; asimismo, aprobación de inserto y la información para prescribir allegados mediante Radicado 20251045328, en la indicación *"IZERVAY está indicado para el tratamiento de la Atrofia Geográfica (AG) secundaria a la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)".*

Como soporte preclínico presenta:

Los estudios preclínicos de avacincaptad pegol (ARC1905) evaluaron farmacodinamia, farmacocinética y toxicidad. El medicamento inhibe el componente C5 del complemento y, tras administración intravítrea, presenta permanencia ocular prolongada y baja exposición sistémica. En estudios de dosis repetidas se observó principalmente vacuolización retiniana, sin alteraciones funcionales oftalmológicas asociadas. Los estudios de genotoxicidad fueron negativos y no se informaron efectos adversos embriofetales. A exposiciones intravenosas muy superiores a las clínicas se observaron alteraciones hematológicas, bioquímicas y toxicidad cardiopulmonar. Los estudios permitieron continuar con el desarrollo clínico.

Como soporte clínico, presenta:

1. ***"A Phase 1 Study to Establish the Safety and Tolerability of ARC1905 (Anti-C5 Aptamer) in Patients with Dry Age-Related Macular Degeneration".***

Estudio fase 1, multicéntrico, sin tratamiento comparador, realizado en cinco centros de Estados Unidos, Bélgica y España entre 2009 y 2011. Se evaluó la seguridad y tolerabilidad de ARC1905 administrado por vía intravítrea en pacientes con atrofia geográfica secundaria a degeneración macular relacionada con la edad seca. Se incluyeron 47 pacientes, 24 tratados con 0,3 mg/ojo y 23 con 1 mg/ojo, quienes recibieron hasta cinco inyecciones intravítreas durante 48 semanas. A la semana 24, el aumento medio del área de atrofia geográfica fue de 1,00 mm² con 0,3 mg y 0,78 mm² con 1 mg; a la semana 48 fue de 1,73 y 1,71 mm², respectivamente. El estudio no incluyó un grupo control y los análisis fueron descriptivos. No se informaron eventos adversos considerados relacionados con ARC1905. Quince pacientes (32%) presentaron eventos relacionados con el procedimiento de inyección, principalmente oculares; los más frecuentes fueron hemorragia conjuntival y edema corneal, ambos en cuatro pacientes (9%). Cinco pacientes presentaron eventos adversos serios, ninguno considerado relacionado con ARC1905 o con la inyección; no se registraron muertes ni discontinuaciones por eventos adversos.

2. ***"Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. (OPH2003/GATHER1/NCT02686658).***

El estudio fue un ensayo internacional fase 2/3, aleatorizado, doble enmascarado y controlado con procedimiento simulado (sham), con 286 pacientes y seguimiento de 18 meses. Se incluyeron pacientes ≥50 años con atrofia geográfica secundaria a degeneración macular relacionada con la edad, lesión no central, área total de atrofia de 2,5–17,5 mm², parte de la lesión situada dentro de 1.500 µm del centro foveal y

BCVA entre 20/25 y 20/320. Se excluyeron, entre otros, pacientes con neovascularización coroidea, atrofia de etiología diferente a DMRE, tratamiento intravítreo previo e inflamación intraocular. De 816 pacientes evaluados, 286 fueron aleatorizados y tratados: 26 recibieron avacincaptad pegol 1 mg, 67 recibieron 2 mg, 83 recibieron 4 mg y 110 fueron asignados a sham. La Parte 1 aleatorizó 77 pacientes 1:1:1 a 1 mg, 2 mg o sham; la Parte 2 incluyó 209 pacientes aleatorizados 1:2:2 a 2 mg, 4 mg o sham.

El tratamiento se administró por vía intravítrea una vez al mes durante 18 meses, con intervalo mínimo de 21 días. La dosis de 1 mg correspondió a una inyección de 50 µL; la de 2 mg, a una inyección de 100 µL; y la de 4 mg, a dos inyecciones intravítreas consecutivas de 2 mg. El análisis confirmatorio principal comparó 2 mg frente a sham, combinando las Partes 1 y 2, y 4 mg frente a sham utilizando la Parte 2. La dosis de 1 mg se analizó descriptivamente para eficacia.

El desenlace primario fue la tasa media de crecimiento del área de atrofia geográfica durante 12 meses, medida mediante autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) en los meses 0, 6 y 12 y analizada mediante transformación de raíz cuadrada. Con 2 mg, la media de mínimos cuadrados fue 0,292 mm frente a 0,402 mm con sham, diferencia de 0,110 mm (IC 95%: 0,030–0,190), correspondiente a una reducción relativa del 27,38% (p=0,0072). Con 4 mg fue 0,321 frente a 0,444 mm, diferencia de 0,124 mm (IC 95%: 0,038–0,209), con reducción relativa del 27,81% (p=0,0051). En el análisis descriptivo a 18 meses, las reducciones relativas fueron 28,11% con 2 mg y 29,97% con 4 mg frente a sham.

Los desenlaces secundarios preespecificados de función visual fueron BCVA y agudeza visual en baja luminancia (LLVA). A los 12 meses, el cambio ajustado de BCVA fue −7,90 letras ETDRS con 2 mg frente a −9,29 con sham, diferencia 1,39 letras (IC 95%: −1,52 a 4,30; p=0,3464); con 4 mg fue −3,79 frente a −3,51 letras, diferencia −0,28 (IC 95%: −4,01 a 3,46; p=0,8830). Para LLVA, el cambio fue −1,03 frente a −1,41 letras con 2 mg y sham, diferencia 0,38 (IC 95%: −3,34 a 4,10; p=0,8405); y +1,53 frente a +2,97 letras con 4 mg y sham, diferencia −1,44 (IC 95%: −5,66 a 2,78; p=0,5017).

La calidad de vida se evaluó mediante VFQ-25, con cuatro subescalas preespecificadas. Al mes 12, con 2 mg frente a sham, los cambios medios fueron −1,2 frente a −6,6 puntos en actividades de visión cercana; −0,3 frente a −4,0 en visión a distancia; −5,3 frente a −9,9 en dependencia; y −5,3 frente a −5,3 en dificultades relacionadas con el desempeño de roles. Con 4 mg frente a sham fueron, respectivamente, −5,6 frente a −6,7; −5,6 frente a −5,0; −4,0 frente a −10,3; y −4,6 frente

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

a −8,8 puntos. Estos análisis fueron descriptivos, sin pruebas confirmatorias de hipótesis.

En seguridad, a los 18 meses los TEAE no oculares se presentaron en 105/176 pacientes (59,7%) de los grupos combinados de avacincaptad pegol y en 66/110 (60,0%) con sham; los TEAE oculares en el ojo del estudio ocurrieron en 63,6% y 40,9%, respectivamente. Entre los eventos oculares comunicados se encontraron hemorragia e hiperemia conjuntival, queratitis punteada, dolor ocular, neovascularización coroidea, desprendimiento vítreo, edema conjuntival, catarata, disminución de la agudeza visual y aumento de la presión intraocular.

La neovascularización coroidea se registró en 23/176 pacientes (13,1%) tratados con avacincaptad pegol frente a 3/110 (2,7%) con sham; por dosis ocurrió en 2/26 (7,7%) con 1 mg, 8/67 (11,9%) con 2 mg y 13/83 (15,7%) con 4 mg. No se registraron casos de endoftalmitis. Se informaron dos casos de inflamación intraocular, un evento adverso serio de desprendimiento de retina regmatógeno, dos desgarros retinianos y dos hemorragias vítreas.

Los eventos adversos serios no oculares ocurrieron en 15,3% de los pacientes tratados con avacincaptad pegol y 18,2% con sham al mes 12, y en 19,3% y 25,5%, respectivamente, al mes 18. No se registraron eventos adversos serios oculares hasta el mes 12; al mes 18 se habían presentado dos, correspondientes a neuropatía óptica isquémica y desprendimiento de retina. Durante los 18 meses se registraron cuatro muertes: una en el grupo de 1 mg, una con 2 mg, una con 4 mg y una con sham. Siete pacientes discontinuaron por un TEAE.

3. ***"A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreal Administration of Zimura™ (Complement C5 Inhibitor) in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration" (ISEE2008/GATHER2; NCT04435366)***

Fue un estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado y controlado con procedimiento simulado (sham), diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de avacincaptad pegol en pacientes con atrofia geográfica (AG) secundaria a degeneración macular relacionada con la edad (DMRE). El estudio tuvo una duración prevista de 24 meses; el informe analizado corresponde a los resultados del primer año, con evaluación del desenlace primario al mes 12.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Se incluyeron pacientes de 50 años o más con AG no foveal secundaria a DMRE seca, área total de AG entre 2,5 y 17,5 mm²; en lesiones multifocales, al menos uno de los focos debía medir ≥1,25 mm². Parte de la lesión debía localizarse dentro de 1.500 µm del centro foveal y la "mejor agudeza visual corregida" (BCVA) debía encontrarse entre 20/25 y 20/320. Entre los principales criterios de exclusión se encontraban neovascularización coroidea, AG de etiología diferente a DMRE, tratamiento previo para DMRE o tratamiento intravítreo previo, inflamación intraocular, uveítis, enfermedades oculares que pudieran interferir con las evaluaciones y retinopatía diabética.

Se aleatorizaron 448 pacientes en proporción 1:1: 225 recibieron avacincaptad pegol 2 mg/100 µL por vía intravítrea una vez al mes y 223 fueron asignados a sham mensual. Un paciente del grupo sham no recibió tratamiento, por lo que las poblaciones ITT y de seguridad quedaron constituidas por 447 pacientes: 225 con avacincaptad pegol y 222 con sham. La aleatorización se estratificó según agudeza visual basal, tamaño basal de la AG, patrón de autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) y centro de investigación. El estudio fue doble enmascarado; el oftalmólogo encargado de la administración y el personal directamente relacionado con el tratamiento no estaban enmascarados y no participaron en las demás evaluaciones.

El desenlace primario fue la tasa media de crecimiento del área de AG durante 12 meses, determinada mediante autofluorescencia del fondo de ojo (FAF, por sus siglas en inglés, Fundus Autofluorescence) en el basal, mes 6 y mes 12 y analizada utilizando la transformación de la raíz cuadrada del área. El análisis se realizó mediante un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) en la población ITT, con análisis de apoyo en la población por protocolo. Al mes 12, la tasa media de crecimiento fue de 0,336 mm/año con avacincaptad pegol y 0,392 mm/año con sham, con una diferencia entre los grupos de 0,056 mm/año (IC 95%: 0,016–0,096; p=0,0064), equivalente a una diferencia relativa del 14,25%. En el análisis del área sin transformación, la diferencia fue de 0,376 mm²/año (IC 95%: 0,122–0,631; p=0,0039), equivalente a una diferencia relativa del 17,7%.

Como desenlaces de eficacia de apoyo se evaluaron los cambios en BCVA y en la BCVA en condiciones de baja luminancia (LL-BCVA), expresadas en letras ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Al mes 12, el cambio medio ajustado en BCVA fue de +1,34 letras con avacincaptad pegol y +0,96 con sham, con una diferencia de +0,38 letras (IC 95%: −1,43 a 2,19; p=0,6781). Para LL-BCVA, el cambio fue de −4,35 y −2,29 letras, respectivamente, con una diferencia de −2,06 letras (IC 95%: −4,86 a 0,75; p=0,1503). Estos desenlaces habían sido preespecificados como análisis de apoyo.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La calidad de vida relacionada con la función visual se evaluó mediante el *National Eye Institute Visual Function Questionnaire* de 25 ítems (VFQ-25). En las cuatro subescalas preespecificadas, los cambios medios desde el basal hasta el mes 12 con avacincaptad pegol frente a sham fueron −5,7 frente a −5,2 puntos para actividades de visión cercana; −4,7 frente a −6,9 para visión a distancia; −5,0 frente a −6,3 para dependencia; y −7,2 frente a −5,3 para dificultades relacionadas con el desempeño de roles. Estos análisis fueron descriptivos, sin comparaciones inferenciales entre los tratamientos.

En la evaluación de seguridad al mes 12, al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE) ocurrió en 178/225 (79,1%) pacientes con avacincaptad pegol y 157/222 (70,7%) con sham. Los TEAE relacionados con el procedimiento de inyección se registraron en 64/225 (28,4%) y 43/222 (19,4%), respectivamente, mientras que los TEAE clasificados por los investigadores como relacionados con Zimura/sham ocurrieron en 4/225 (1,8%) y 2/222 (0,9%). Los TEAE no oculares se presentaron en 125/225 (55,6%) y 127/222 (57,2%), respectivamente.

Los TEAE oculares en el ojo del estudio ocurrieron en 110/225 (48,9%) pacientes con avacincaptad pegol y 83/222 (37,4%) con sham. Entre ellos se registraron hemorragia conjuntival en 12,0% frente a 7,7%, hiperemia conjuntival en 5,3% frente a 5,9%, queratitis punteada en 4,9% frente a 6,3%, dolor ocular en 4,0% frente a 2,7% y aumento de la presión intraocular en 21/225 (9,3%) frente a 2/222 (0,9%). La neovascularización coroidea se presentó en 15/225 (6,7%) pacientes con avacincaptad pegol y 9/222 (4,1%) con sham. No se registraron casos de endoftalmitis ni de inflamación intraocular.

Los TEAE serios se registraron en 30/225 (13,3%) pacientes con avacincaptad pegol y 37/222 (16,7%) con sham. Los eventos serios no oculares ocurrieron en 29/225 (12,9%) y 35/222 (15,8%), respectivamente, mientras que los eventos serios oculares del ojo del estudio se presentaron en 2/225 (0,9%) y 2/222 (0,9%). En el grupo de avacincaptad pegol, los dos eventos serios oculares correspondieron a neovascularización coroidea y uno fue clasificado por el investigador como relacionado con el medicamento. Los TEAE que condujeron a discontinuación permanente ocurrieron en 6/225 (2,7%) pacientes con avacincaptad pegol y 2/222 (0,9%) con sham.

Durante el periodo informado se registraron cuatro muertes: dos por neumonía, una por cáncer de ovario metastásico y una por shock neurogénico. El informe clasificó las cuatro muertes como no relacionadas con avacincaptad pegol ni con el procedimiento de inyección.

4. **Estudio *"A Phase 3 Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of Intravitreal Administration of Zimura™ (Complement C5 Inhibitor) in Patients with Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration",* protocolo ISEE2008 (GATHER2), NCT04435366.**

Fue un estudio fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado y controlado con sham, de 24 meses de duración, que evaluó avacincaptad pegol (ARC1905) en pacientes con atrofia geográfica secundaria a degeneración macular relacionada con la edad. El informe del segundo año, fechado el 6 de diciembre de 2023, presenta los resultados acumulados hasta el mes 24.

Inicialmente fueron aleatorizados 448 pacientes: 225 a avacincaptad pegol 2 mg por vía intravítrea una vez al mes y 223 a sham, de los cuales uno no recibió tratamiento. Al mes 12, 189 pacientes tratados con avacincaptad pegol fueron realeatorizados: 96 continuaron con 2 mg mensuales y 93 pasaron a recibir 2 mg cada dos meses; 203 pacientes inicialmente asignados a sham continuaron con sham mensual. La dosis de avacincaptad pegol fue de 2 mg/100 µL por inyección intravítrea. Al mes 24 habían completado el estudio 89/96 (92,7%) pacientes del grupo mensual, 83/93 (89,2%) del grupo cada dos meses y 184/203 (90,6%) del grupo sham dentro de la población realeatorizada.

La eficacia a 24 meses se evaluó principalmente mediante la tasa de crecimiento del área de atrofia geográfica determinada por autofluorescencia del fondo de ojo (FAF). También se evaluaron el tiempo hasta pérdida persistente de visión, definida como disminución ≥15 letras ETDRS en dos o más visitas consecutivas, los cambios en la mejor agudeza visual corregida (BCVA), la BCVA en condiciones de baja luminancia (LL-BCVA) y la calidad de vida mediante el Visual Function Questionnaire de 25 ítems (VFQ-25). Para el análisis del crecimiento de la atrofia geográfica se utilizó un modelo mixto para medidas repetidas (MMRM) sobre el área no transformada, expresada en mm²/año.

Al mes 24, la tasa media anual de crecimiento del área de atrofia geográfica fue de 2,23 mm²/año con avacincaptad pegol 2 mg mensual, 2,10 mm²/año con avacincaptad pegol cada dos meses y 2,59 mm²/año con sham. Para la administración mensual, la diferencia frente a sham fue de 0,362 mm²/año (IC 95%: 0,066 a 0,657; p=0,0165), correspondiente a una diferencia relativa del 13,97%. Para la administración cada dos meses, la diferencia frente a sham fue de 0,488 mm²/año (IC 95%: 0,189 a 0,788), equivalente al 18,85%, con un valor p nominal de 0,0015; esta comparación no fue sometida a prueba estadística dentro de la secuencia jerárquica preespecificada.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Para la pérdida persistente de ≥15 letras ETDRS, el hazard ratio de avacincaptad pegol frente a sham fue 0,90 (IC 95%: 0,57 a 1,42), con probabilidades acumuladas al mes 24 de 18,2% y 19,3%, respectivamente. En cuanto a la función visual, el cambio medio ajustado de la BCVA desde el basal hasta el mes 24 fue de −7,31 letras ETDRS con avacincaptad pegol y −6,48 con sham, con una diferencia de −0,83 letras (IC 95%: −3,79 a 2,12; p=0,58). Para LL-BCVA, los cambios fueron de −10,58 y −9,10 letras, respectivamente, con una diferencia de −1,49 letras (IC 95%: −4,79 a 1,81; p=0,38).

En la evaluación de calidad de vida mediante VFQ-25, el cambio medio en la puntuación compuesta al mes 24 fue de −7,6 (DE 13,1) con avacincaptad pegol y −6,4 (DE 12,9) con sham. En las subescalas preespecificadas, los cambios fueron −10,8 frente a −8,3 para actividades de visión cercana; −11,4 frente a −9,7 para visión a distancia; −11,8 frente a −10,8 para dependencia; y −10,7 frente a −10,6 para dificultades relacionadas con el desempeño de roles.

En el análisis acumulado de seguridad hasta el mes 24, 208/225 pacientes (92,4%) tratados con avacincaptad pegol y 184/222 (82,9%) del grupo sham presentaron al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE). Los TEAE relacionados con el procedimiento de inyección ocurrieron en 84/225 (37,3%) y 47/222 (21,2%), respectivamente, y los considerados relacionados con avacincaptad pegol o sham en 7/225 (3,1%) y 2/222 (0,9%). Los TEAE oculares en el ojo del estudio se registraron en 144/225 (64,0%) frente a 107/222 (48,2%), mientras que los eventos adversos serios ocurrieron en 60/225 (26,7%) frente a 51/222 (23,0%). La discontinuación por TEAE se presentó en 11/225 (4,9%) y 9/222 (4,1%), respectivamente.

Entre los eventos oculares, la neovascularización coroidea se registró acumulativamente en 26/225 pacientes (11,6%) tratados con avacincaptad pegol y 20/222 (9,0%) con sham; durante el segundo año ocurrió en 7/96 (7,3%) con administración mensual, 4/93 (4,3%) con administración cada dos meses y 11/203 (5,4%) con sham. El aumento de la presión intraocular se registró en 30/225 (13,3%) frente a 2/222 (0,9%), y diez pacientes tratados con avacincaptad pegol (4,4%) requirieron al menos una paracentesis durante los 24 meses. Se registró un caso de endoftalmitis con cultivo positivo en un paciente tratado mensualmente con avacincaptad pegol durante el segundo año, considerado relacionado con el procedimiento de inyección, y un caso de inflamación intraocular no seria. No se registraron casos de desprendimiento de retina, vasculitis retiniana, neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NAION) ni inflamación intraocular seria.

Durante el seguimiento hasta el mes 24 se registraron 16 muertes y otras dos después de la visita del mes 24 durante el seguimiento de eventos adversos serios. Nueve

muertes correspondieron a TEAE: cuatro en pacientes tratados con avacincaptad pegol y cinco en el grupo sham. El informe clasificó las muertes como no relacionadas con el medicamento del estudio, sham o el procedimiento de inyección.

Adicionalmente, la documentación incluye los protocolos de los estudios fase 2A OPH2002, OPH2004 y OPH2007, en los cuales Zimura® (avacincaptad pegol) fue evaluado en combinación con terapia anti-VEGF en pacientes con vasculopatía coroidea polipoidea idiopática o con degeneración macular relacionada con la edad neovascular. Estos estudios corresponden a poblaciones e indicaciones diferentes de la atrofia geográfica secundaria a DMRE objeto de la presente solicitud, por lo que no aportan evidencia clínica directa para la indicación evaluada.

Los estudios clínicos presentados muestran que avacincaptad pegol produce una reducción en la velocidad de crecimiento anatómico del área de atrofia geográfica, determinada mediante autofluorescencia del fondo de ojo (FAF). En GATHER1, al mes 12, la diferencia relativa en la tasa de crecimiento de la atrofia geográfica fue aproximadamente del 27% con avacincaptad pegol 2 mg frente a sham. En GATHER2, estudio fase 3 de mayor tamaño, esta diferencia fue más discreta: al mes 12 fue del 14,25% y, al mes 24, la tasa media anual de crecimiento fue de 2,23 mm²/año con avacincaptad pegol 2 mg mensual y 2,59 mm²/año con sham, correspondiente a una diferencia absoluta de 0,362 mm²/año y relativa de 13,97% (IC 95%: 0,066 a 0,657; p=0,0165). Por tanto, el efecto observado corresponde fundamentalmente a una disminución de la velocidad de progresión anatómica de la lesión y no a una reducción o reversión de la atrofia geográfica.

La relevancia clínica de este resultado debe analizarse conjuntamente con los desenlaces relacionados con la función visual. En GATHER2, la pérdida persistente de visión, definida como una disminución ≥15 letras ETDRS en al menos dos visitas consecutivas, ocurrió al mes 24 en el 18,2% de los pacientes tratados con avacincaptad pegol y en el 19,3% con sham, con un hazard ratio de 0,90 (IC 95%: 0,57 a 1,42). Tampoco se observó una diferencia favorable en la mejor agudeza visual corregida (BCVA): el cambio a los 24 meses fue de −7,31 letras ETDRS con avacincaptad pegol y −6,48 letras con sham, diferencia de −0,83 letras (IC 95%: −3,79 a 2,12; p=0,58). Para la BCVA en condiciones de baja luminancia (LL-BCVA), la pérdida fue de −10,58 frente a −9,10 letras, respectivamente, con una diferencia de −1,49 letras (IC 95%: −4,79 a 1,81; p=0,38).

De manera concordante, los resultados informados por los pacientes tampoco mostraron una diferencia favorable con avacincaptad pegol. A los 24 meses, el cambio en la puntuación compuesta del VFQ-25 fue de −7,6 con avacincaptad pegol

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

y −6,4 con sham. Tampoco se observó una diferencia favorable consistente en las subescalas relacionadas con actividades de visión cercana, visión a distancia, dependencia o dificultades en el desempeño de roles.

Estos resultados plantean una diferencia relevante entre el desenlace anatómico primario y los desenlaces funcionales. La reducción estadísticamente significativa de la velocidad de crecimiento del área de atrofia geográfica demuestra un efecto sobre una variable morfológica de la enfermedad; sin embargo, dentro del periodo de seguimiento estudiado, este efecto no se tradujo en menor pérdida persistente de visión, mejor conservación de la agudeza visual, mejor desempeño visual en condiciones de baja luminancia ni mejor calidad de vida relacionada con la función visual. Particularmente, a los 24 meses ambos grupos continuaron presentando progresión de la atrofia geográfica y deterioro de diferentes parámetros de función visual.

Este aspecto adquiere importancia debido a que el tratamiento requiere administraciones intravítreas repetidas y se acompaña de eventos adversos oculares asociados tanto al tratamiento como al procedimiento. A los 24 meses, los eventos adversos oculares en el ojo del estudio ocurrieron en el 64,0% de los pacientes tratados con avacincaptad pegol frente al 48,2% con sham; el aumento de la presión intraocular se presentó en el 13,3% frente al 0,9%, y la neovascularización coroidea en el 11,6% frente al 9,0%, respectivamente. También se registró un caso de endoftalmitis con cultivo positivo relacionado con el procedimiento de inyección.

En consecuencia, aunque los estudios presentados documentan una disminución estadísticamente significativa de la velocidad de progresión anatómica de la atrofia geográfica, la documentación evaluada no demuestra que esta diferencia se traduzca, durante los 24 meses estudiados, en una mejoría o preservación clínicamente relevante de la función visual frente a sham. Esta discordancia entre el desenlace anatómico y los desenlaces funcionales adquiere especial importancia para establecer la magnitud y relevancia clínica del efecto terapéutico.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que:

1. **Explique la relevancia clínica de la magnitud de la reducción observada en el crecimiento de la atrofia geográfica y su relación con desenlaces clínicamente relevantes para el paciente.**
2. **Aportar evidencia clínica adicional, particularmente estudios con seguimiento de mayor duración, que permitan establecer si la reducción de la progresión anatómica observada se traduce posteriormente en preservación de la**

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

agudeza visual, reducción de la pérdida persistente de visión, conservación de otras dimensiones de la función visual y mejoría o menor deterioro de la calidad de vida relacionada con la visión.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 2 para el producto Izervay, se solicita al interesado:

1. **Allegar en idioma español Cuestionarios específicos de seguimiento de reacciones adversas.**
2. **Allegar en idioma español los materiales educativos para pacientes y cuidadores para minimizar los riesgos de endoftalmitis, NVC, aumento transitorio de la presión intraocular, inflamación intraocular y desprendimiento/desgarro de retina.**

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

3.1.1.6 HELTAVAN® 30 MG

Expediente : 20303583
Radicado : 20251078844
Fecha : 31/03/2025
Interesado : HELSE PHARMACEUTICAL S.A.S

Composición: Cada tableta contiene 30mg de tolvaptan.

Forma farmacéutica: Tabletas

Indicaciones:

Tolvaptán (Heltavan® 30 mg) está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251078844, **la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para tolvaptan (Heltavan®) 30 mg tabletas, en la indicación *"Tolvaptán (Heltavan®) está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD)".***

La Sala encuentra que se trata de competidor de tolvaptan, el mismo interesado tramitó evaluación farmacológica bajo radicados Rad. 20241340649 / 20241340637 (15 y 30 mg) y 20241327635 recientemente conceptuados; el principio activo tolvaptan no se encuentra incluido en normas, fue desarrollado por Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. y aprobado por FDA en 2009 bajo el nombre comercial de Samsca® con la siguiente indicación: *"SAMSCA is a selective vasopressin V2-receptor antagonist indicated for the treatment of clinically significant hypervolemic and euvolemic hyponatremia [serum sodium < 125 mEq/L or less marked hyponatremia that is symptomatic and has resisted correction with fluid restriction], including patients with heart failure, cirrhosis, and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) (1). Important Limitations: • Patients requiring intervention to raise serum sodium urgently to prevent or to treat serious neurological symptoms should not be treated with SAMSCA (1). • It has not been established that SAMSCA provides a symptomatic benefit to patients (1)".*

Como soporte para su solicitud el interesado allega soportes de calidad y resúmenes y publicaciones en literatura científica:
Como soporte preclínico presenta resumen y copia de publicación sobre perfil de seguridad preclínico de tolvaptan, en a que se presenta revisión narrativa con síntesis de estudios preclínicos suficientes para la naturaleza del fármaco (antagonista selectivo del receptor V2 de vasopresina) en la que los autores concluyen "No se observó toxicidad no clínica que impidiera la administración segura de tolvaptán a los humanos. Sin embargo, se deben tomar las precauciones adecuadas en mujeres en edad fértil." (Oi, A., Morishita, K., Awogi, T. et al. Nonclinical Safety Profile of Tolvaptan. Cardiovasc Drugs Ther 25 (Suppl 1), 91–99 (2011). https://doi.org/10.1007/s10557-011-6356-y)

Resumen de revisión narrativa sobre tolvaptan, (Nodari S, Jao GT, Chiong JR. Clinical utility of tolvaptan in the management of hyponatremia in heart failure patients. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2010;3:51-60. doi: 10.2147/ijnrd.s7834. Epub 2010 May 10. PMID: 21694929; PMCID: PMC3108784.)

Resumen de ensayo clínico de la administración de tolvaptan a pacientes japoneses con falla cardiaca y sobrecarga de volumen que no responden a furosemida (Inomata,

T., Izumi, T., Matsuzaki, M. et al. Phase III Clinical Pharmacology Study of Tolvaptan. Cardiovasc Drugs Ther 25 (Suppl 1), 57–65 (2011). https://doi.org/10.1007/s10557-011-6349-x)

Resumen de publicación que presenta informe integrado de dos estudios clínicos sobre farmacocinética, farmacodinmia y seguridad de dosis ascendente de tolvaptan en voluntarios sanos (Shoaf, S.E., Wang, Z., Bricmont, P. and Mallikaarjun, S. (2007), Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tolvaptan, a Nonpeptide AVP Antagonist, During Ascending Single-Dose Studies in Healthy Subjects. The Journal of Clinical Pharmacology, 47: 1498-1507. https://doi.org/10.1177/0091270007307877)

Resumen de estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes con enfermedad poliquística del riñón autosómica dominante que reciben tolvaptan (Higashihara, E., Nutahara, K., Itoh, M., Okegawa, T., Tambo, M., Yamaguchi, T., Nakamura, Y., Taguchi, S., Kaname, S., Yokoyama, K., Yoshioka, T., & Fukuhara, H. (2021). Long-Term Outcomes of Longitudinal Efficacy Study With Tolvaptan in ADPKD. Kidney international reports, 7(2), 270–281. https://doi.org/10.1016/j.ekir.2021.11.034)

Resumen de estudio de bioequivalencia (Zhang, X., & Zhang, S. (2014). Bioequivalence Study of Two 30 Mg Tolvaptan Tablets Formulations in Healthy Chinese under Fed Condition. Journal of Bioequivalence & Bioavailability, 6, 1-5.).

Copia de publicación que presenta resumen integrado de dos estudios clínicos sobre farmacocinética, farmacodinmia y seguridad de dosis ascendente de tolvaptan en voluntarios sanos, 1 estudio incluyó 40 voluntarios (6 en cada dosis de tolvaptan y 2 en cada placebo emparejado recibieron 60, 90,120, 180 o 240-mg) el otro estudio incluyó 53 voluntarios (6 en cada dosis de tolvaptan y 3 en cada placebo emparejado recibieron 180, 240, 300,360, 420 o 480 mg). Los autores describen aspectos cinéticos, dinámicos y de seguridad de tolvaptan. (Shoaf, S.E., Wang, Z., Bricmont, P. and Mallikaarjun, S. (2007), Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Tolvaptan, a Nonpeptide AVP Antagonist, During Ascending Single-Dose Studies in Healthy Subjects. The Journal of Clinical Pharmacology, 47: 1498-1507. https://doi.org/10.1177/0091270007307877)

Copia de capítulo de libro Kondo, K., & Yamamura, Y. (2012). The Discovery of Samsca® (Tolvaptan): The First Oral Nonpeptide Vasopressin Receptor Antagonist. In Case Studies in Modern Drug Discovery and Development (pp. 336–359). John Wiley and Sons. https://doi.org/10.1002/9781118219683.CH13;JOURNAL:JOURNAL:BOOKS;WGROUP:STRING:PUBLICATION

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Copia de publicación que presenta informe integrado de dos estudios sobre la administración de tolvaptan a pacientes con hiponatremia euvolémica o hipervolémica (definida como una concentración sérica de sodio no artificial de <135 mmol por litro), quienes tenían insuficiencia cardíaca crónica, cirrosis o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) asociado con la hiponatremia (Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2099-112. doi: 10.1056/NEJMoa065181. Epub 2006 Nov 14. PMID: 17105757). Estudios NCT00072683 y NCT00201994 (SALT-1 y SALT-2; “"SALT Trial" Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia”), de fase 3, prospectivos, multicéntricos, aleatorizados 1:1, doble ciego y controlados con placebo, que incluyeron 448 pacientes adultos con hiponatremia euvolémica o hipervolémica (<135 mmol/L), asada principalmente con insuficiencia cardiaca crónica, cirrosis o SIADH. Los pacientes fueron asignados a tolvaptán oral 15 mg/día, con aumento a 30 y 60 mg/día según la concentración sérica de sodio, o placebo, durante 30 días, seguidos de 7 días sin tratamiento. Como resultados principales se encontró: 1) cambio del AUC diaria promedio del sodio hasta el día 4: 3.62±2.68 vs. 0.25±2.08 mmol/L en SALT-1 y 4.33±2.87 vs. 0.42±2.56 mmol/L en SALT-2, ambos P<0.001; 2) cambio del AUC diaria promedio hasta el día 30: 6.22±4.10 vs. 1.66±3.59 mmol/L en SALT-1 y 6.20±3.92 vs. 1.84±3.83 mmol/L en SALT-2, ambos P<0.001; 3) normalización del sodio al día 30: 53% vs. 25% en SALT-1 y 58% vs. 25% en SALT-2, ambos P<0.001. La concentración sérica de sodio fue superior con tolvaptán desde 8 horas después de la primera dosis y la hiponatremia reapareció durante los 7 días posteriores a su suspensión. Los eventos adversos más frecuentes fueron sed (16% vs. 5%), sequedad de boca (13% vs. 4%), polaquiuria/poliuria (11% vs. 3%), astenia (9% vs. 4%), estreñimiento (7% vs. 2%) e hiperglucemia (6% vs. 1%). Se registraron 11 eventos adversos graves potencialmente relacionados con el tratamiento en 8 pacientes con tolvaptán (3.59%) y 15 eventos en 10 pacientes con placebo (4.55%). Ocho pacientes en cada grupo se retiraron por eventos adversos potencialmente relacionados. Fallecieron 14/223 (6.3%) pacientes con tolvaptán y 13/220 (5.9%) con placebo. El estado de salud se evaluó mediante el SF-12; no hubo diferencia significativa en el Physical Component Summary, mientras que el Mental Component Summary mejoró significativamente con tolvaptán en el análisis combinado (P=0.02), en SALT-1 (P=0.04), pero no en SALT-2 (P=0.14).

Copia de publicación que presenta informe de estudio NCT00071331 (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan [EVEREST]), de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 4.133 adultos hospitalizados por empeoramiento de insuficiencia cardiaca crónica, con FEVI ≤40%, síntomas de insuficiencia cardiaca en

reposo o mínimo esfuerzo y signos de congestión. Los pacientes fueron asignados a dos estudios (trial A y Trial B) y a su vez 1:1 a tolvaptán 30 mg/día (2.072) o placebo (2.061), añadido al tratamiento convencional, iniciado dentro de las 48 horas del ingreso. Se presenta análisis correspondiente al período intrahospitalario, con evaluación al día 7 o al alta si era anterior. Como resultado principal se encontró una mayor mejoría del desenlace compuesto de estado clínico global y peso corporal: Trial A, 1,06 (DE 0,43) vs. 0,99 (DE 0,44), p<0,001; Trial B, 1,07 (DE 0,42) vs. 0,97 (DE 0,43), p<0,001. La reducción de peso al día 7/alta fue −3,35 (DE 3,27) vs. −2,73 (DE 3,34) kg en Trial A y −3,77 (DE 3,59) vs. −2,79 (DE 3,46) kg en Trial B, ambos p<0,001. La mejoría de la disnea al día 1 ocurrió en 76,74% vs. 70,61% en Trial A y 72,06% vs. 65,32% en Trial B, ambos p<0,001. El estado clínico global aislado no difirió significativamente: 18,25 vs. 17,73, p=0,51, y 18,72 vs. 18,28, p=0,52. Los eventos adversos emergentes fueron 49,1% vs. 40,0% en Trial A y 55,9% vs. 47,9% en Trial B; los eventos adversos graves fueron 5,9% vs. 4,8% y 4,3% vs. 5,8%, respectivamente. Los eventos más característicos fueron sed y sequedad de boca. Antes del día 7/alta suspendieron 57 pacientes con tolvaptán y 47 con placebo; por eventos adversos, 12 y 4, respectivamente. Entre los motivos para descontinuar estudio se informan 17 muertes en cada grupo y se informa una mortalidad intrahospitalaria global de 2,4% con tolvaptán y 2,9% con placebo. (Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Short-term Clinical Effects of Tolvaptan, an Oral Vasopressin Antagonist, in Patients Hospitalized for Heart Failure: The EVEREST Clinical Status Trials. JAMA. 2007;297(12):1332–1343. doi:10.1001/jama.297.12.1332). Otra publicación no allegada por interesado informa resultados a más largo plazo (cerca de 9 meses), no se encontraron diferencias en mortalidad por todas las causas ni de causa cardiovascular, no hubo empeoramiento clínico y persistieron diferencias en peso y nivel de sodio.

Copia de publicación que presenta informe de estudio sobre la administración de tolvaptan en pacientes con insuficiencia cardiaca clase funcional NYHA II–III y fracción de eyección ventricular izquierda ≤30% (Udelson JE, McGrew FA, Flores E, Ibrahim H, Katz S, Koshkarian G, O'Brien T, Kronenberg MW, Zimmer C, Orlandi C, Konstam MA. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2007 Jun 5;49(22):2151-9. doi: 10.1016/j.jacc.2007.01.091. Epub 2007 May 18. PMID: 17543634). Estudio NCT00043758 ("Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Efficacy Study on the Effects of Tolvaptan on Left Ventricular Dilatation in Congestive Heart Failure Patients"), de fase no especificada, multicéntrico, aleatorizado 1:1, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 240 pacientes adultos ≥18 años con insuficiencia cardiaca NYHA II–III y LVEF ≤30%, con una población estable y ampliamente tratada con terapias convencionales; 120 recibieron tolvaptán 30 mg/día

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

y 120 placebo durante 1 año, con evaluación mediante ventriculografía radionúclida al basal, semana 54 y aproximadamente 1 semana después de la suspensión del tratamiento. No se informa una fecha de corte específica ni una mediana de seguimiento. Como resultado principal se encontró que el cambio del LVEDVI a la semana 54 fue −1,78±10,7 ml/m² con tolvaptán vs. +0,04±10,0 ml/m² con placebo; diferencia entre grupos −1,82 ml/m²; p=0,21. Como variables secundarias: 1) LVESVI: −3,28±12,6 vs. −0,41±12,1 ml/m²; diferencia −2,87 ml/m²; p=0,09; 2) LVEF: +1,32±4,1 vs. +0,52±3,5 puntos porcentuales; diferencia +0,80 puntos porcentuales; p=0,16; 3) una semana después de la suspensión tampoco hubo diferencias significativas en LVEDVI, LVESVI o LVEF (p=0,76, 0,61 y 0,35, respectivamente). En el análisis no preespecificado de desenlaces clínicos se registraron 6/120 (5%) muertes y 21/120 (18%) hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca con tolvaptán vs. 11/120 (9%) y 34/120 (28%) con placebo; el análisis tiempo-evento para muerte u hospitalización por insuficiencia cardiaca fue favorable a tolvaptán, p<0,03 por log-rank, pero la publicación no proporciona HR ni IC95% y señala que estos desenlaces no fueron prespecificados ni adjudicados por un comité central. Los principales eventos adversos fueron frecuencia urinaria (31,7% vs. 5,0%), sed (26,7% vs. 5,8%), sequedad de boca (13,3% vs. 1,7%) y mareo (13,3% vs. 13,4%). Los eventos adversos graves ocurrieron en 40,0% vs. 43,3%; 14/120 (11,7%) vs. 15/120 (12,5%) suspendieron por eventos adversos. Se retiraron en total 29 (24,2%) vs. 31 (25,8%) pacientes. Murieron 6 (5,0%) vs. 11 (9,2%), p=0,31. La calidad de vida, evaluada mediante el Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, no mostró diferencia entre los grupos.

La Sala considera que persisten incertidumbres relacionadas con la importancia clínica del efecto del tolvaptan en la natremia, la seguridad a largo plazo y el impacto sobre desenlaces centrados en el paciente. La mayor parte de la evidencia se fundamenta en desenlaces sustitutos bioquímicos, principalmente la corrección de la natremia, más que en resultados clínicos robustos como supervivencia, estancia hospitalaria, carga de atención sanitaria, alteraciones neurocognitivo o calidad de vida. Adicionalmente, el riesgo de sobrecorrección rápida del sodio continúa representando una preocupación clínica relevante debido a la posibilidad de complicaciones neurológicas graves, particularmente en poblaciones frágiles.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue:

Información clínica adicional que incorpore evidencia posterior a SALT-1 y SALT-2, incluyendo extensiones de estudio, análisis post-hoc y/o información observacional disponible, con el fin de precisar el balance beneficio/riesgo del producto de la referencia.

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto HELTAVAN, se solicita al interesado:

1. Ajustar el PGR con las preocupaciones de seguridad descritas para el principio activo tolvaptan.

2. Establecer una propuesta de farmacovigilancia adicional para evaluar la seguridad del producto en la etapa poscomercialización.

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

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 BIMZELX® 160mg/mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20299584
Radicado : 20241341729 / 20251216054
Fecha : 31/12/2024
Interesado : UCB PHARMA S.A.

Composición: Cada pluma precargada contiene 160 mg de bimekizumab en 1 (un) mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

INDICACIONES TERAPEUTICAS

Psoriasis en placas

Bimzelx® está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en adultos que sean candidatos a tratamiento sistémico.

Artritis psoriásica

Bimzelx®, en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

Bimzelx® está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Espondilitis anquilosante (EA; espondiloartritis axial radiográfica)

Bimzelx® está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa con una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional.

Hidradenitis supurativa (HS)

Bimzelx® está indicado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa (acné inverso) de moderada a grave en adultos con una respuesta inadecuada al tratamiento sistémico convencional de la HS (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA - Propiedades farmacodinámicas).

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión CCDS Bimekizumab v10.0 HS de junio de 2025 allegados mediante radicado 20251216054.
- IPP versión CCDS Bimekizumab v10.0 HS de junio de 2025 allegados mediante radicado 20251216054.
- Declaración de nueva entidad químico con protección de datos

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20241341729 / 20251216054 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica, para el principio activo bimekizumab 160 mg (BIMZELX®) solución inyectable. 160 mg. Asimismo, declaración de nueva entidad químico con protección de datos y aprobación de inserto versión CCDS Bimekizumab v10.0 HS de junio de 2025 y la información para prescribir versión CCDS Bimekizumab v10.0 HS de junio de 2025 allegados mediante Radicado 20251216054.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Como soporte el interesado presenta:

Estudios preclínicos que evidenciaron que el producto bimekizumab posee alta afinidad por IL-17A, IL-17F y el heterodímero IL-17AF, logrando una inhibición más potente de mediadores inflamatorios, migración de neutrófilos y monocitos, y expresión de genes proinflamatorios en comparación con anticuerpos dirigidos únicamente contra IL-17A o IL-17F. Los estudios farmacocinéticos en mono Cynomolgus mostraron un comportamiento típico de un anticuerpo monoclonal IgG1, con exposición sostenida y sin hallazgos relevantes en seguridad cardiovascular, neurológica, respiratoria o reproductiva. Tampoco se evidenciaron efectos sobre fertilidad, desarrollo embriofetal, desarrollo posnatal o maduración del sistema inmune en las crías expuestas durante la gestación.

Desde el punto de vista toxicológico, el hallazgo más relevante fue el aumento de infecciones mucocutáneas asociado al mecanismo de acción del medicamento. En estudios de hasta 26 semanas se observaron dermatitis superficiales relacionadas con incremento de colonización bacteriana cutánea, principalmente por *Staphylococcus aureus*, aumento de microorganismos oportunistas intestinales (*Balantidium coli*), algunos episodios de infecciones gastrointestinales y abscesos localizados. Estos efectos fueron generalmente reversibles tras la suspensión del tratamiento y se interpretaron como consecuencia de la inhibición de IL-17A e IL-17F, citocinas involucradas en la inmunidad de piel y mucosas. No se identificaron señales relevantes de genotoxicidad, carcinogenicidad o toxicidad reproductiva.

Asimismo, allega el programa de desarrollo clínico de bimekizumab se realizaron 4 estudios de fase 1, orientados a caracterizar la farmacocinética, biodisponibilidad absoluta, inmunogenicidad y relación exposición respuesta, demostrando una farmacocinética lineal, una biodisponibilidad subcutánea cercana al 70%, ausencia de diferencias clínicamente relevantes entre formulaciones y soporte para la selección de las dosis utilizadas en los estudios confirmatorios. Adicionalmente, se desarrollaron 7 estudios de fase 2 en psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante e hidradenitis supurativa, los cuales permitieron establecer la relación dosis respuesta, verificar la actividad clínica mediante desenlaces específicos de cada enfermedad (PASI, ACR, ASAS y HiSCR), caracterizar el perfil de seguridad e identificar como eventos adversos más frecuentes las infecciones fúngicas mucocutáneas, principalmente candidiasis oral, proporcionando la base para el diseño y la selección de dosis de los estudios fase 3.

El programa de desarrollo clínico fase 3 para de bimekizumab, incluye los siguientes estudios:

INDICACIÓN 1: PSORIASIS EN PLACAS MODERADA A GRAVE

Estudio BE VIVID NCT03370133

El estudio BE VIVID fue un ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo (ustekinumab), que enroló 567 adultos con psoriasis en placas moderada a grave candidatos a terapia sistémica o fototerapia, definida por PASI ≥12, IGA ≥3 y superficie corporal afectada ≥10%. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 4:2:1 a recibir bimekizumab 320 mg cada 4 semanas, ustekinumab a las dosis aprobadas por peso o placebo. Los endpoints coprimarios fueron PASI 90 e IGA 0/1 (piel limpia o casi limpia) a la semana 16. Bimekizumab demostró superioridad frente a ustekinumab y frente a placebo en ambos endpoints coprimarios: el 85% de los pacientes con bimekizumab alcanzaron PASI 90 frente al 50% con ustekinumab y el 5% con placebo (p<0,0001 para ambas comparaciones). La piel completamente limpia (PASI 100) fue alcanzada por el 59% de los pacientes con bimekizumab frente al 21% con ustekinumab (p<0,0001). Las respuestas se mantuvieron hasta la semana 52. El perfil de seguridad fue consistente con el de bimekizumab en otros estudios, con candidiasis oral como el evento adverso más diferencial (7% vs. 1% con ustekinumab).

Estudio BE READY NCT03410498

BE READY fue un ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con un diseño innovador de retirada aleatoria. Entre febrero de 2018 y enero de 2020, 435 pacientes con psoriasis en placas moderada a grave fueron aleatorizados a recibir bimekizumab 320 mg cada 4 semanas o placebo. Los endpoints coprimarios fueron PASI 90 e IGA 0/1 a la semana 16. A la semana 16, el 91% de los pacientes con bimekizumab alcanzaron PASI 90 frente al 1% con placebo (p<0,0001), y el 93% alcanzaron IGA 0/1 frente al 1% con placebo (p<0,0001). Bimekizumab mostró respuestas altas y duraderas durante 56 semanas con ambos esquemas de mantenimiento (cada 4 y cada 8 semanas). La tolerabilidad fue adecuada sin hallazgos de seguridad inesperados.

Estudio BE SURE NCT03412747

BE SURE fue un ensayo de fase 3, multicéntrico, doble ciego, controlado con comparador activo (adalimumab), que comparó bimekizumab frente al estándar de referencia en psoriasis. El endpoint primario fue PASI 90 a la semana 16.

Bimekizumab demostró no inferioridad y superioridad frente a adalimumab a la semana 16 en la reducción de síntomas y signos de psoriasis en placas. En el mismo ensayo, bimekizumab estuvo asociado a mayor frecuencia de candidiasis oral y diarrea que adalimumab. Las respuestas a PASI 90 y PASI 100 a la semana 16 fueron sustancialmente mayores con bimekizumab que con adalimumab, con una diferencia de aproximadamente 30 puntos porcentuales en PASI 100 a favor de bimekizumab.

Estudio BE RADIANT *NCT03536884*

BE RADIANT fue el primer estudio de fase 3 diseñado para comparar directamente la inhibición dual de IL-17A e IL-17F (bimekizumab) frente a la inhibición de solo IL-17A (secukinumab). El endpoint primario fue PASI 100 (piel completamente limpia) a la semana 16. Bimekizumab fue superior a secukinumab en alcanzar piel completamente limpia a la semana 16, con diferencia estadísticamente significativa a favor de bimekizumab en PASI 100 tanto en la semana 16 como en la semana 48 (un endpoint secundario jerarquizado). Este estudio fue metodológicamente el más relevante para establecer el valor diferencial de la doble inhibición IL-17A+IL-17F frente a la inhibición de solo IL-17A, y sustentó el argumento de que bloquear también IL-17F genera mayor profundidad de respuesta en psoriasis.

Datos de calidad de vida relacionada con la salud evaluados con DLQI (Dermatology Life Quality Index) y PSS (Psoriasis Symptom Scale) fueron recogidos en todos los estudios del programa. Las mejorías en DLQI fueron consistentes con las mejorías clínicas en piel, con proporciones altas de pacientes alcanzando DLQI 0/1 (impacto mínimo en calidad de vida) que fueron significativamente mayores con bimekizumab que con los comparadores.

INDICACIÓN 2: ARTRITIS PSORIÁSICA ACTIVA

Estudio BE OPTIMAL NCT03895203

BE OPTIMAL fue un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con comparador activo (adalimumab), que enroló adultos con artritis psoriásica activa que no habían recibido previamente tratamiento biológico. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir bimekizumab 160 mg cada 4 semanas, adalimumab a la dosis aprobada o placebo. El endpoint primario fue ACR50 a la semana 16. Bimekizumab alcanzó el endpoint primario de ACR50 a la semana 16 frente a placebo (p<0,001), con respuestas sostenidas hasta la semana 52 consistentes en todos los dominios de la artritis psoriásica evaluados. Los pacientes con compromiso cutáneo significativo mostraron respuestas especialmente profundas en PASI 90 y PASI 100 que fueron superiores al brazo de adalimumab. La

mínima actividad de la enfermedad (MDA), un endpoint compuesto de alta exigencia clínica, fue alcanzada por proporciones significativamente mayores de pacientes con bimekizumab frente a placebo.

Estudio BE COMPLETE NCT03896581

BE COMPLETE fue el ensayo pivotal para los pacientes con artritis psoriásica que habían fallado a uno o más inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF). Este es el subgrupo de mayor necesidad médica no cubierta en artritis psoriásica dado que tras el fallo a dos anti-TNF las opciones terapéuticas son más limitadas. Los pacientes fueron aleatorizados a bimekizumab 160 mg cada 4 semanas o placebo, con el endpoint primario de ACR50 a la semana 16. Bimekizumab fue superior a placebo en ACR50 a la semana 16 (p<0,001), con respuestas sostenidas hasta la semana 52. Adicionalmente, las mejorías en el componente cutáneo (PASI 90 y PASI 100) fueron notables incluso en esta población de pacientes previamente expuestos a biológicos, lo que es relevante dado que el 70 al 80% de los pacientes con artritis psoriásica tienen manifestaciones cutáneas activas.

Calidad de vida — BE OPTIMAL y BE COMPLETE:

Los cambios desde el inicio hasta la semana 16 en las puntuaciones FACIT-Fatiga, SF-36 y HAQ-DI fueron estadísticamente significativos y clínicamente relevantes en favor de bimekizumab frente a placebo en ambos estudios, con mejorías sostenidas hasta la semana 52 en los pacientes que continuaron bimekizumab.

INDICACIÓN 3: ESPONDILOARTRITIS AXIAL (nr-axSpA y EA/AS)

Estudio BE MOBILE 1 NCT03928704

BE MOBILE 1 fue un ensayo de fase 3, multicéntrico, aleatorizado en proporción 1:1, doble ciego y controlado con placebo en 254 adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa. Los criterios de inclusión exigían diagnóstico según los criterios ASAS, BASDAI ≥4, dolor espinal ≥4 y evidencia objetiva de inflamación activa confirmada por PCR elevada ≥6 mg/L y/o sacroileítis activa en resonancia magnética. Los pacientes debían haber tenido respuesta inadecuada o intolerancia a al menos dos AINEs a dosis plenas durante al menos 4 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados a bimekizumab 160 mg cada 4 semanas o placebo durante 16 semanas, tras las cuales todos los pacientes recibieron bimekizumab hasta la semana 52. El endpoint primario fue ASAS40 (respuesta clínica ≥40% en los dominios de la Sociedad Internacional de Espondiloartritis) a la semana 16. El 47,7% de los pacientes con bimekizumab alcanzaron ASAS40 a la semana 16 frente al 21,4% con placebo

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

(p<0,001). Las respuestas continuaron aumentando hasta la semana 52, con el 60,9% de los pacientes aleatorizados a bimekizumab alcanzando ASAS40 a las 52 semanas. El 82% de los respondedores a ASAS40 en la semana 16 mantuvieron su respuesta a la semana 52. En el subgrupo de pacientes con respuesta inadecuada a anti-TNF, ASAS40 fue alcanzado por el 60% con bimekizumab frente al 11,8% con placebo.

Estudio BE MOBILE 2 NCT03928743

BE MOBILE 2 fue el ensayo paralelo a BE MOBILE 1, con diseño casi idéntico, en 332 adultos con espondilitis anquilosante activa que cumplían los criterios de Nueva York modificados, con BASDAI ≥4 y respuesta inadecuada o intolerancia a terapia convencional. La aleatorización fue 2:1 (bimekizumab/placebo). El 44,8% de los pacientes con bimekizumab alcanzaron ASAS40 a la semana 16 frente al 22,5% con placebo (p<0,001). A la semana 52, la tasa de ASAS40 había aumentado al 58,4% en el grupo bimekizumab. El 83,8% de los respondedores en semana 16 mantuvieron la respuesta a semana 52. Estos pacientes tenían enfermedad grave y prolongada, con una duración media de la enfermedad de al menos 9 años y altas puntuaciones de actividad de la enfermedad al inicio, lo que hace que los resultados observados sean especialmente relevantes clínicamente.

Calidad de vida BE MOBILE 1 y BE MOBILE 2:

Los datos de calidad de vida evaluados mediante ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life questionnaire) mostraron que la proporción de pacientes con reducción ≥4 puntos en la puntuación ASQoL fue del 58,6% frente al 33,3% en pacientes con nr-axSpA tratados con bimekizumab y placebo respectivamente, y del 57,5% frente al 45% en pacientes con EA, documentando un beneficio en calidad de vida estadísticamente significativo y clínicamente relevante.

Datos a 2 años — Estudio de extensión abierta BE MOVING:

(NCT04436640)

Los datos a 2 años del programa BE MOBILE y su extensión abierta BE MOVING confirmaron eficacia y seguridad sostenidas. Los pacientes que continuaron bimekizumab desde el inicio del estudio mantuvieron y profundizaron sus respuestas clínicas a lo largo de los 2 años de seguimiento, con tasas de ASAS40 superiores al 60% y tasas de actividad de la enfermedad en baja actividad (ASDAS LDA) también superiores al 60% en ambas poblaciones.

INDICACIÓN 4: HIDRADENITIS SUPURATIVA MODERADA A GRAVE

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Estudios BE HEARD I y BE HEARD II

NCT04242498/NCT04242446

BE HEARD I y BE HEARD II fueron dos ensayos de fase 3, aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, controlados con placebo y de diseño paralelo, que en conjunto enrolaron 1.014 adultos de 18 o más años con hidradenitis supurativa moderada a grave. La hidradenitis supurativa es una enfermedad inflamatoria crónica y dolorosa de la piel, también conocida como acné inverso, que afecta principalmente los pliegues cutáneos y se caracteriza por nódulos inflamatorios, abscesos y túneles dérmicos que forman tractos sinusales. En ambos estudios, los pacientes fueron aleatorizados en proporción 2:2:2:1 a cuatro brazos de tratamiento: bimekizumab 320 mg cada 2 semanas durante todo el estudio (Q2W/Q2W); bimekizumab 320 mg cada 2 semanas hasta la semana 16 y luego cada 4 semanas hasta la semana 48 (Q2W/Q4W); bimekizumab 320 mg cada 4 semanas durante todo el estudio (Q4W/Q4W); o placebo hasta la semana 16 y luego bimekizumab 320 mg cada 2 semanas hasta la semana 48. Los estudios incluyeron periodos de tratamiento doble ciego de 16 semanas iniciales y 32 semanas de mantenimiento, para una duración total de 48 semanas.

El *endpoint* primario en ambos estudios fue la respuesta clínica HiSCR50 a la semana 16, definida como una reducción de al menos el 50% en el recuento total de abscesos y nódulos inflamatorios desde el inicio, sin incremento desde el inicio en el recuento de abscesos ni de túneles dérmicos. Un *endpoint* secundario clave fue HiSCR75 a la semana 16. En BE HEARD I, el 48% de los pacientes con bimekizumab 320 mg (todos los brazos activos combinados que incluían este esquema de dosis) alcanzaron HiSCR50 a la semana 16 frente al 29% con placebo (p<0,001 para la comparación Q2W/Q4W vs. placebo). En BE HEARD II, el 52% de los pacientes con bimekizumab alcanzaron HiSCR50 frente al 32% con placebo (p<0,001 para la comparación Q2W/Q4W vs. placebo). En cuanto a la respuesta más profunda, HiSCR75 fue alcanzado por proporciones significativamente mayores de pacientes con bimekizumab que con placebo en ambos estudios. Las respuestas a HiSCR50 se mantuvieron con el tratamiento continuo de bimekizumab, con más del 75% de los pacientes alcanzando HiSCR50 y más del 55% alcanzando HiSCR75 a la semana 48 en análisis de caso observado en BE HEARD I y BE HEARD II. El 80% o más de los pacientes que lograron HiSCR50 tras 16 semanas mantuvieron la respuesta hasta la semana 48.

El perfil de seguridad de bimekizumab a través de BE HEARD I y BE HEARD II fue consistente con los estudios previos sin nuevas señales de seguridad observadas.

www.invima.gov.co | @InvimaColombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Los eventos adversos emergentes al tratamiento más comunes (frecuencia >5%) durante las primeras 16 semanas fueron hidradenitis supurativa en sí misma (7,2% en BE HEARD I y 8,8% en BE HEARD II), candidiasis oral (4,4% y 6,7% respectivamente), cefalea (7,0% y 5,8%) y diarrea (7,0% y 5,3%). Los eventos adversos graves ocurrieron en el 7,0% de los pacientes Q4W/Q4W, el 4,5% de Q2W/Q4W y el 8,1% de Q2W/Q2W.

Calidad de vida y dolor — BE HEARD I y BE HEARD II:

Los datos de calidad de vida y dolor pooled a 48 semanas fueron publicados en Dermatology and Therapy (2025). Las mejorías en outcomes reportados por el paciente,incluyendo dolor, fatiga, calidad de vida relacionada con la salud y actividad limitada por la enfermedad, fueron estadísticamente significativas y clínicamente relevantes con bimekizumab frente a placebo a las 16 semanas, con mejorías que se profundizaron y sostuvieron hasta la semana 48 en los pacientes que continuaron el tratamiento.

Durante el período comprendido entre el 20 de febrero de 2024 y el 19 de agosto de 2024, se evaluó la información de seguridad mundial de bimekizumab mediante el correspondiente Informe Periódico de Seguridad (PSUR). A la fecha de corte, se estimó una exposición acumulada de 6.589 participantes en estudios clínicos completados o en curso. En el ámbito poscomercialización, la exposición se estimó en 23.506 pacientes-año durante el período evaluado y 47.885 pacientes-año acumulados desde la fecha internacional de nacimiento del producto (20 de agosto de 2021). Bimekizumab contaba con autorización de comercialización en 45 países. Durante el período analizado no se identificaron nuevas señales de seguridad, no se implementaron medidas regulatorias por motivos de seguridad y la única actualización del documento de referencia de seguridad correspondió a cambios no relacionados con seguridad. Los riesgos potenciales importantes continuaron siendo las reacciones graves de hipersensibilidad, infecciones graves, enfermedad inflamatoria intestinal, eventos cardiovasculares mayores y neoplasias. Tras la revisión de la información clínica y poscomercialización disponible, el titular concluyó que no se requerían modificaciones adicionales de la información de seguridad y que el balance beneficio-riesgo de bimekizumab se mantiene favorable para las indicaciones aprobadas.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Composición: Cada pluma precargada contiene 160 mg de bimekizumab en 1 (un) mL.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Psoriasis en placas

Bimekizumab (Bimzelx®) está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a severa en pacientes adultos candidatos a terapia sistémica que son no respondedores o intolerantes a agentes sistémicos no biológicos o fototerapia.

Artritis psoriásica

Bimekizumab (Bimzelx®), en monoterapia o en combinación con metotrexato, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en adultos que han mostrado una respuesta insuficiente o intolerancia a uno o varios fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

Espondiloartritis axial

Espondiloartritis axial no radiográfica (EspAax-nr)

Bimekizumab (Bimzelx®) está indicado para el tratamiento de adultos con espondiloartritis axial no radiográfica activa con signos objetivos de inflamación confirmados por un aumento de la proteína C reactiva (PCR) y/o por resonancia magnética (RM) que no han respondido adecuadamente a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Espondilitis anquilosante (EA; espondiloartritis axial radiográfica)

Bimekizumab (Bimzelx®) está indicado para el tratamiento de adultos con espondilitis anquilosante activa con una respuesta inadecuada o intolerancia al tratamiento convencional.

Hidradenitis supurativa (HS)

Bimekizumab (Bimzelx®) está indicado para el tratamiento de hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Infecciones activas clínicamente importantes (por ejemplo, tuberculosis activa PRECAUCIONES GENERALES).

Precauciones y advertencias:

PRECAUCIONES GENERALES

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.

Infecciones

Bimekizumab puede aumentar el riesgo de infección, como infecciones de las vías respiratorias altas y candidiasis oral (ver REACCIONES ADVERSAS).

Se debe tener precaución al considerar el uso de bimekizumab en pacientes con infección crónica o antecedentes de infección recurrente. No se debe iniciar el tratamiento con bimekizumab en pacientes con cualquier infección activa clínicamente importante hasta que la infección se resuelva o se trate adecuadamente (ver CONTRAINDICACIONES).

Se debe indicar a los pacientes en tratamiento con bimekizumab que consulten al médico si aparecen signos o síntomas indicativos de una infección. Si un paciente desarrolla una infección, se le debe vigilar minuciosamente. Si la infección empeora o no responde al tratamiento habitual, debe suspenderse el tratamiento hasta la resolución de la infección.

Evaluación previa al tratamiento para detectar tuberculosis (TB)

Antes de iniciar el tratamiento con bimekizumab, se debe comprobar si el paciente presenta infección por TB. No se debe administrar bimekizumab a pacientes con TB activa (ver CONTRAINDICACIONES). En los pacientes que reciben bimekizumab se debe vigilar atentamente la presencia de signos y síntomas de TB activa. Se debe considerar instaurar un tratamiento antituberculoso antes del inicio del tratamiento con bimekizumab en pacientes con antecedentes de TB latente o activa en los que no se haya podido confirmar la administración de un ciclo de tratamiento adecuado.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Se han notificado casos de aparición o exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal con bimekizumab (ver REACCIONES ADVERSAS). Bimekizumab no está recomendado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Si un paciente desarrolla signos y síntomas de enfermedad inflamatoria intestinal o experimenta un empeoramiento de una enfermedad inflamatoria intestinal preexistente, es necesario suspender el tratamiento con bimekizumab e iniciar un tratamiento médico adecuado.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas, con inhibidores de la IL-17. Si aparece una reacción de hipersensibilidad grave, se debe suspender inmediatamente la administración de bimekizumab e iniciar el tratamiento apropiado.

Inmunizaciones

Antes de iniciar el tratamiento con bimekizumab, se debe considerar si el paciente tiene una inmunización adecuada con todas las vacunas pertinentes conforme a las guías de vacunación vigentes.

No se deben administrar vacunas elaboradas con microorganismos vivos en pacientes tratados con bimekizumab.

Los pacientes tratados con bimekizumab pueden recibir vacunas con virus inactivados o muertos. Los individuos sanos que recibieron una dosis única de 320 mg de bimekizumab dos semanas antes de la vacunación con una vacuna inactivada contra la gripe estacional obtuvieron respuestas de anticuerpos similares a las personas que no recibieron bimekizumab antes de la vacunación.

Excipientes

Este medicamento contiene 0.4 mg de polisorbato 80 en 1 mL de solución. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron infecciones de las vías respiratorias altas (14.5 %,14.6%, 16.3%, 8.8% en psoriasis en placas, artritis

psoriásica, espondiloartritis axial (EspAax) e hidradenitis supurativa, respectivamente) y candidiasis oral (7.3 %, 2.3%, 3.7%, 5.6% en la PP, la AP, la EspAax y la HS, respectivamente).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos (Tabla 15) se ordenan según la clasificación de órganos del sistema Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) y la frecuencia utilizando la convención siguiente: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1,000 a < 1/100), raras (≥ 1/10,000 a < 1/1,000), muy raras (< 1/10,000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Un total de 5,862 pacientes han sido tratados con bimekizumab en estudios clínicos ciegos y abiertos en psoriasis en placas (PP), artritis psoriásica (AP),espondiloartritis axial (Esp-Aax-nr y EA) e hidradenitis supurativa (HS) que representan una exposición de 11,468.6 pacientes-año. De estos, más de 4,660 pacientes estuvieron expuestos a bimekizumab durante al menos un año. En general, el perfil de seguridad de bimekizumab es consistente en todas las indicaciones.

Tabla 15: Listado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias altas.
	Frecuentes	Candidiasis oral. Infecciones por tiña. Infecciones de oído. Infecciones por herpes simple. Candidiasis orofaríngea. Gastroenteritis. Foliculitis. Infección micótica vulvovaginal (incluida candidiasis vulvovaginal).

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

	Poco frecuentes	**Candidiasis mucosa y cutánea (incluida candidiasis esofágica).** **Conjuntivitis.**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	**Poco frecuentes**	**Neutropenia.**
Trastornos del sistema nervioso	**Frecuentes**	**Dolor de cabeza.**
Trastornos gastrointestinales	**Poco frecuentes**	**Enfermedad inflamatoria intestinal.**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Frecuentes**	**Erupción dermatitis y eczema. Acné.**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	**Frecuentes**	**Reacciones en el lugar de la inyección[a] Fatiga.**
[a)] Incluye: Eritema, reacción, edema, dolor e hinchazón en el lugar de la inyección y hematoma.		

Descripción de algunas reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En el período controlado con placebo de los estudios clínicos fase III en psoriasis en placas, se notificaron infecciones en el 36.0 % de los pacientes tratados con bimekizumab durante un máximo de 16 semanas, en comparación con el 22.5 % de los pacientes tratados con placebo.

Se produjeron infecciones graves en el 0.3 % de los pacientes tratados con bimekizumab y en el 0 % de los tratados con placebo.

La mayoría de las infecciones consistieron en infecciones de las vías respiratorias altas no graves, de intensidad leve o moderada, como nasofaringitis. Hubo tasas más altas de candidiasis oral y orofaríngea en los pacientes tratados con bimekizumab, lo que concuerda con el mecanismo de acción (7.3 % y 1.2 %, respectivamente, en comparación con el 0 % de los pacientes tratados con placebo). Más de 98 % de los casos fueron no graves, de intensidad leve o moderada, y no requirieron la

suspensión del tratamiento. Se notificó una incidencia ligeramente mayor de candidiasis oral en los pacientes con peso <70 Kg (8.5 % frente al 7.0 % en los pacientes con peso ≥70 Kg).

Durante todo el periodo de tratamiento de los estudios fase III en psoriasis en placas, se notificaron infecciones en el 63.2 % de los pacientes tratados con bimekizumab (120.4 por 100 años-paciente). Se notificaron infecciones graves en el 1.5 % de los pacientes tratados con bimekizumab (1.6 por 100 años-paciente) (ver CONTRAINDICACIONES).

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos en fase III en la AP y la EspAax (EspAax-nr y EA) fueron similares a las observadas en la psoriasis en placas, con la excepción de las tasas de candidiasis oral y orofaríngea en los pacientes tratados con bimekizumab, que fueron inferiores: 2.3% y 0% respectivamente en la AP y 3.7% y 0.3% respectivamente en EAax, en comparación con 0% con placebo.

Las tasas de infección observadas en los estudios clínicos fase III en HS fueron similares a las observadas en otras indicaciones. En el período controlado con placebo, las tasas de candidiasis oral y orofaríngea de los pacientes tratados con bimekizumab fueron del 7.1 % y el 0 % respectivamente, en comparación con el 0 % con placebo.

Neutropenia

Se observó neutropenia con bimekizumab en los estudios clínicos fase III en psoriasis en placas. Durante todo el periodo de tratamiento de los estudios fase III, se observó neutropenia de grado 3/4 en el 1 % de los pacientes tratados con bimekizumab.

La frecuencia de la neutropenia en los estudios clínicos de la AP, la EspAax (Esp-Aax-nr y EA) y la- HS fue similar a la observada en los estudios de psoriasis en placas.

La mayoría de los casos fueron transitorios y no fue necesaria la suspensión del tratamiento. No se observaron infecciones graves asociadas a la neutropenia.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad graves, incluidas reacciones anafilácticas, con inhibidores de la IL-17.

Inmunogenicidad

Psoriasis en placas

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Aproximadamente2 el 45 % de los pacientes con psoriasis en placas tratados con bimekizumab durante un máximo de 56 semanas a la posología recomendada (320 mg cada 4 semanas hasta la semana 16 y 320 mg cada 8 semanas a partir de entonces) desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 34 % (16 % del conjunto de los pacientes tratados con bimekizumab) presentó anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes.

Artritis psoriásica

Aproximadamente el 31% de los pacientes con artritis psoriásica tratados con bimekizumab en el régimen posológico recomendado (160 mg cada 4 semanas) hasta 16 semanas presentaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes con anticuerpos antifármaco, alrededor del 33% (10% de todos los pacientes tratados con bimekizumab) presentaron anticuerpos que se clasificaron como neutralizantes. Para la semana 52, aproximadamente el 47% de los pacientes sin tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos (FARMEb) con artritis psoriásica en el estudio BE OPTIMAL tratados con bimekizumab en el régimen de dosificación recomendado (160 mg cada 4 semanas) presentaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes con anticuerpos antifármaco, alrededor del 38% (18% de todos los pacientes del estudio BE OPTIMAL tratados con bimekizumab) presentaron anticuerpos clasificados como neutralizantes.

Espondiloartritis axial (EspAax-nr y EA)

Aproximadamente el 57 % de los pacientes con EspAax-nr tratados con bimekizumab durante un máximo de 52 semanas a la posología recomendada (160 mg cada 4 semanas) tenían anticuerpos antifármaco. De los pacientes con anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 44 % (25 % de todos los pacientes tratados con bimekizumab) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes.

Aproximadamente el 44 % de los pacientes con EA tratados con bimekizumab durante un máximo de 52 semanas a la posología recomendada (160 mg cada 4 semanas) tenían anticuerpos antifármaco. De los pacientes con anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 44 % (20 % de todos los pacientes tratados con bimekizumab) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes.

Hidradenitis supurativa

Aproximadamente el 59 % de los pacientes con HS tratados con bimekizumab hasta 48 semanas a la pauta posológica recomendada (320 mg cada 2 semanas hasta la

semana 16 y 320 mg cada 4 semanas a partir de entonces) desarrollaron anticuerpos antifármaco. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos antifármaco, aproximadamente el 63 % (37 % de todos los pacientes tratados con bimekizumab) tenían anticuerpos clasificados como neutralizantes.

En las diferentes indicaciones, el desarrollo de anticuerpos anti-bimekizumab no se asoció a ningún impacto clínicamente significativo sobre la respuesta clínica en ninguna de las indicaciones y no se ha establecido claramente una asociación entre la inmunogenicidad y los acontecimientos adversos emergentes durante el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

La exposición en pacientes de edad avanzada es limitada.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más propensos a experimentar ciertas reacciones adversas como candidiasis oral, dermatitis y eccema al usar bimekizumab.

En el periodo de los ensayos clínicos de fase III controlado con placebo en psoriasis en placas, se observó candidiasis oral en el 18.2 % de los pacientes de edad ≥65 años frente al 6.3 % en los de edad <65 años y dermatitis y eccema en el 7.3 % de los pacientes de edad ≥65 años frente al 2.8 % en los de edad <65 años.

En el periodo de los ensayos clínicos de fase III controlado con placebo en artritis psoriásica, se observó candidiasis oral en el 7.0 % de los pacientes de edad ≥65 años frente al 1.6 % en los de edad <65 años y dermatitis y eccema en el 1.2 % de los pacientes de edad ≥65 años frente al 2.0 % en los de edad <65 años.

Sobredosis

MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACION O INGESTA ACCIDENTAL

Durante los estudios clínicos se han administrado dosis únicas de 640 mg por vía intravenosa o 640 mg por vía subcutánea, seguidos de 320 mg por vía subcutánea cada dos semanas durante cinco dosis sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente para detectar signos y síntomas de reacciones adversas e instaurar inmediatamente el tratamiento sintomático apropiado.

Interacciones:

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENERO

No se han realizado estudios de interacción.

No hay datos directos de la función de IL-17A o IL-17F en la expresión de las enzimas del CYP450. La formación de algunas de las enzimas del CYP450 se inhibe debido a los niveles elevados de citocinas durante la inflamación crónica. Así, los tratamientos antiinflamatorios, como con el inhibidor de IL-17A e IL-17F bimekizumab, puede dar lugar a la normalización de los niveles de CYP450 y a la consiguiente menor exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP450. Por tanto, no se puede descartar un efecto clínicamente relevante sobre los sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho en los que la dosis se ajusta individualmente (por ejemplo, warfarina).

Se debe considerar una supervisión terapéutica al inicio del tratamiento con bimekizumab en pacientes tratados con este tipo de medicamentos.

Los análisis de los datos farmacocinéticos (FC) poblacionales indicaron que la administración concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales (FARMEc), incluido metotrexato, no influyó en la eliminación de bimekizumab, ni tampoco la exposición previa a medicamentos biológicos.

No deben administrarse vacunas vivas en pacientes tratados con bimekizumab (ver

PRECAUCIONES GENERALES).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y hasta al menos 17 semanas tras finalizar el tratamiento.

Embarazo

Los datos relativos al uso de bimekizumab en mujeres embarazadas son escasos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal (ver PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Bimzelx® durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si bimekizumab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Bimzelx® tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de bimekizumab sobre la fertilidad en humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de fertilidad (ver PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Vía de administración subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Bimzelx® está indicado para su uso bajo la dirección y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades para las que está indicado Bimzelx®.

Posología

Psoriasis en placas

La dosis recomendada para pacientes adultos con psoriasis en placas es de 320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una) en la semana 0, 4, 8, 12 y 16 y, a partir de entonces, cada 8 semanas.

Artritis psoriásica

La dosis recomendada para pacientes adultos con artritis psoriásica activa es de 160 mg (administrados en 1 inyección subcutánea de 160 mg) cada 4 semanas.

Para pacientes con artritis psoriásica coexistente con psoriasis en placas de moderada a grave, la dosis recomendada es la misma que para la psoriasis en placas

[320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg cada una) en la semana 0, 4, 8, 12 y 16 y después cada 8 semanas]. Después de 16 semanas, se recomienda una evaluación periódica de la eficacia y, si no se puede mantener una respuesta clínica suficiente en las articulaciones, se puede considerar cambiar a 160 mg cada 4 semanas.

Espondiloartritis axial (EspAax-nr y EA)

La dosis recomendada para pacientes adultos con espondiloartritis axial es de 160 mg (administrados en 1 inyección subcutánea de 160 mg) cada 4 semanas.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada para pacientes adultos con hidradenitis supurativa es de 320 mg (administrados en 2 inyecciones subcutáneas de 160 mg) cada 2 semanas hasta la semana 16 y cada 4 semanas a partir de entonces.

Para las indicaciones anteriores, se debe considerar la suspensión del tratamiento en los pacientes que no hayan mostrado mejoría al cabo de 16 semanas de tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes con sobrepeso con psoriasis en placas

En algunos pacientes con psoriasis en placas (incluida la artritis psoriásica coexistente con psoriasis de moderada a grave) y un peso corporal ≥120 Kg que no hayan logrado un aclaramiento completo de la piel en la semana 16, la administración de 320 mg cada 4 semanas después de la semana 16 podría seguir mejorando la respuesta al tratamiento (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA- Propiedades farmacodinámicas).

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

No es necesario ajustar la dosis (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA- Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal o hepática

Bimekizumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. En base a la farmacocinética no se considera necesario ajuste de dosis (ver FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA- Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de bimekizumab en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Modo de Administración

Este medicamento se administra mediante inyección subcutánea.

Las zonas adecuadas para la inyección son muslo, abdomen y la parte superior del brazo. Es necesario ir cambiando los lugares de inyección, evitando la aplicación de las inyecciones en placas psoriásicas o zonas de piel que presenten sensibilidad, hematomas, eritema o induración.

La administración en el brazo solo puede realizarla un profesional sanitario o cuidador.

No se debe agitar la pluma precargada.

Si el médico lo considera apropiado y con un seguimiento médico adecuado, los pacientes se pueden autoinyectar Bimzelx® con la pluma precargada tras una formación adecuada en técnica de inyección subcutánea. Se debe indicar a los pacientes que se inyecten la cantidad total de Bimzelx® según las instrucciones de uso que figuran en el inserto.

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Normas Farmacológicas: 5.2.0.0.N10 y 13.1.16.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L04AC21	BIMEKIZUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	160 mg / 1 mL Pluma precargada

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

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo bimekizumab no se encuentra en Normas Farmacológicas, no

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

se encuentra en ningunas de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz de este Decreto es una nueva entidad química.

En cuanto a la protección de datos, la Sala recomienda a los Grupos de Registro Sanitario y de Apoyo de las Salas Especializadas conceptuar sobre los requisitos relacionados con literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002, la información no divulgada y el esfuerzo considerable, el cual se detallará en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.0 del producto Bimzelx se considera que:

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

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

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

3.1.2.2 RYBREVANT® 350 mg CONCENTRADO SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20299670
Radicado : 20241341803
Fecha : 31/12/2024
Interesado : JANSSEN CILAG S.A.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Composición: Cada vial de uso único contiene 350 mg de amivantamab por vial de 7 mL (o 50 mg de amivantamab por mL).

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

RYBREVANT® está indicado en combinación con lazertinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones de sustitución L858R del exón 21.

RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR activador.

RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21, cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib.

RYBREVANT® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP versión CCDSv5, del 4 de diciembre 2023, allegados mediante radicado 20241341803.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20241341803 se solicita evaluación farmacológica para Amivantamab concentrado para solución para infusión 50 mg/mL, vial por 7 mL (Rybrevant® 350 mg) en las indicaciones 1) "Rybrevant® está indicado en combinación con lazertinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés)

localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones de sustitución L858R del exón 21; 2) RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR activador; 3) RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21, cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib; y 4) RYBREVANT® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino". Asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos y aprobación de inserto e información para prescribir versión CCDSv5, del 4 de diciembre 2023, allegados mediante radicado 20241341803.

Como soportes presenta estudios preclínicos en modelos in vitro y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal bi-específico anti-EGFR y anti- emesenchymal-epidermal transition (MET)), previamente evaluados y aprobados por la Sala.

Como soporte clínico principal para la indicación "RYBREVANT® está indicado en combinación con lazertinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones de sustitución L858R del exón 21" presenta el estudio NCT04487080 (MARIPOSA: A Phase 3 Study of Amivantamab in Combination With Lazertinib Compared With Osimertinib in Participants With Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer), de fase 3, internacional, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado en proporción 2:2:1, con enmascaramiento parcial (osimertinib y lazertinib administrados en forma cegada, amivantamab–lazertinib abierto). Incluyó 1074 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico, EGFR mutado (deleción en exón 19 o L858R), sin tratamiento previo, quienes fueron asignados a recibir: 1) Amivantamab + lazertinib (429 pacientes), 2) Osimertinib (429 pacientes), o 3) Lazertinib (216 pacientes, brazo exploratorio para contribución de componentes). El tratamiento se administró hasta progresión o toxicidad inaceptable, con seguimiento mediano superior a 2 años.

Como resultados principales con fecha de corte 11 de agosto de 2023 informa sobrevida libre de progresión (PFS) evaluada por comité central independiente de 23.7 meses para el grupo que recibió amivantamab–lazertinib, vs 16.6 meses en el grupo que recibió osimertinib, HR progresión/muerte: 0.70 (IC95% 0.58–0.85; p<0.001); tasa de respuesta objetiva (ORR) en el grupo amivantamab–lazertinib de 86% (IC95% 83–89) vs 85% en el grupo osimertinib (IC95% 81–88); mediana de duración de respuesta de 25.8 meses vs 16.8 meses; 97 participantes (22,6%) en el grupo de amivantamab+lazertinib y 117 participantes (27,3%) en el grupo de osimertinib habían muerto HR muerte: 0.80 (IC95% 0.61–1.05) (no significativo). En relación con la seguridad informa que la incidencia de eventos adversos emergentes con el tratamiento (TEAE) de grado ≥3 fue mayor en el grupo de amivantamab + lazertinib (75,1%) en comparación con el grupo de osimertinib (42,8%). En ambos brazos, los TEAE de Grado ≥3 fueron impulsados principalmente por la actividad específica de los 3 agentes contra la vía EGFR (p. ej., erupción cutánea/dermatitis acneiforme, paroniquia, estomatitis); se presentaron eventos adversos graves en el 48,7 % de los participantes del grupo de amivantamab + lazertinib y en el 33,4 % de los participantes del grupo de osimertinib; descontinuaro algún medicamento por evento adverso 35% en el grupo amivantamab–lazertinib vs 14% en el grupo lazertinib, presentaron tromboembolismo venoso (TEV) en el 37,3 % en el grupo de amivantamab + lazertinib frente al 9,1 % en el grupo de osimertinib; no hubo deterioro clínicamente significativo en calidad de vida con amivantamab–lazertinib respecto a osimertinib.

La Sala encuentra que en publicación de sept 2025, se reporta datos finales de SG con mediana de seguimiento de 37.8 meses HR para muerte: 0.75 (IC95% 0.61–0.92; p=0.005); sobrevida a 3 años amivantamab–lazertinib 60% vs osimertinib: 51%; continúan en tratamiento 38% en amivantamab–lazertinib combinación vs 28% en osimertinib (Yang y cols. Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2025 Oct 30;393(17):1681-1693. doi: 10.1056/NEJMoa2503001. Epub 2025 Sep 7. PMID: 40923797).

La Sala considera que la información disponible, fundamentalmente del estudio en curso MARIPOSA permite concluir que evidencia de moderada a alta certeza sugiere efecto en PFS y ORR (un estudio parcialmente cegado, efecto consistente (subgrupos y BICR) y en curso), moderada certeza sobre efecto en SG (efecto modesto, un estudio parcialmente cegado, en curso), baja a muy baja certeza sobre efecto neutro en calidad de vida, moderada certeza de importante perfil de seguridad (un estudio parcialmente cegado, en curso, corto tiempo de seguimiento para evento

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

adverso asociado al medicamento (EAM) con mayor tiempo de seguimiento y limitado número para EAM poco frecuentes); por lo anterior, recomienda:

Aprobar la evaluación farmacológica para amivantamab en la indicación *"en combinación con lazertinib para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones de sustitución L858R del exón 21".*

Como soporte clínico principal para la Indicación "RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR activador" presenta el estudio NCT04538664 (PAPILLON: A Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Participants With Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Characterized by EGFR Exon 20 Insertions), de fase 3, internacional, prospectivo, multicéntrico, abierto, aleatorizado en proporción 1:1, que incluyó 308 pacientes con NSCLC avanzado o metastásico con inserciones en EGFR exón 20, sin tratamiento sistémico previo, quienes fueron asignados para recibir amivantamab + carboplatino–pemetrexed (153 pacientes), o carboplatino–pemetrexed (155 pacientes); el tratamiento se administró en ciclos de 21 días, con seguimiento mediano de 14.9 meses al corte primario. Como resultados principales informa supervivencia libre de progresión (PFS) de 11.4 meses (IC95% 9.8–13.7) en el grupo amivantamab–quimioterapia vs 6.7 meses (IC95% 5.6–7.3) en el grupo quimioterapia, HR de 0.40 (IC95% 0.30–0.53; p<0.001), a los 18 meses permanecen sin progresión o muerte 31% vs 3% respectivamente; tasa de respuesta objetiva (ORR) 73% (IC95% 65–80) vs 47% (IC95% 39–56); mediana de duración de respuesta 9.7 meses vs 5.5 meses; en relación con la supervivencia global (SG) presenta análisis interino con 33% madurez), han muerto 28 (18.3%) pacientes en el grupo amivantamab vs 42 en el grupo control (27.1%), HR 0.67 (IC95% 0.42–1.09; p=0.11), con mediana SG no estimable vs 24.4 meses. En relación con la seguridad informa que 75.5 % en el grupo Amivantamab–quimioterapia presentaron eventos adversos grado mayor o igual a 3 vs 54% en el grupo quimioterapia; los principales fueron neutropenia (33%), rash (11%), leucopenia (11%) en el grupo amivantamab–quimioterapia, vs neutropenia (23%), anemia (12%), trombocitopenia (10%) en el grupo quimioterapia; suspendieron el tratamiento en el grupo amivantamab–quimioterapia 24% (discontinuación de amivantamab 11%, relacionada 7%), vs 10%

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

en el grupo quimioterapia. La calidad de vida fue evaluada con EORTC QLQ-C30 y PROMIS-PF y se reporta que no hubo deterioro clínicamente significativo en calidad de vida con la combinación respecto a quimioterapia sola.

La Sala considera que la información disponible, fundamentalmente del estudio en curso PAPILLON permite concluir que evidencia de moderada certeza sugiere efecto en PFS y ORR (un estudio en curso, abierto, evaluación de PFS cegada, efecto consistente (subgrupos y BICR)), tendencia de efecto favorable en SG (un estudio abierto, en curso, datos inmaduros, alto cruce de pacientes), moderada certeza sobre efecto neutro en calidad de vida y moderada certeza de importante perfil de seguridad; por lo anterior, recomienda aprobar la indicación *"está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con NSCLC localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR activador".*

Como soporte clínico principal para la indicación "RYBREVANT® está indicado en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21, cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib" presenta el estudio NCT04988295 (MARIPOSA 2, *A Phase 3, Open-Label, Randomized Study of Amivantamab and Lazertinib in Combination With Platinum-Based Chemotherapy Compared With Platinum-Based Chemotherapy in Patients With EGFR-Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer After Osimertinib Failure)* de fase 3, internacional, aleatorizado con asignación 2 : 2 : 1, abierto, multicéntrico. Que incluyó 657 pacientes con NSCLC avanzado o metastásico con mutación EGFR (Ex19del o L858R) y progresión tras osimertinib; 636 (97%), quienes fueron distribuidos para recibir 1) amivantamab + lazertinib + carboplatino/pemetrexed (n=263), 2) carboplatino/pemetrexed (quimioterapia) (n=263) o 3) amivantamab + carboplatino/pemetrexed (n=131), durante el estudio se modificó la pauta del brazo con lazertinib para iniciar lazertinib tras completar carboplatino debido a toxicidad hematológica observada. Con corte de datos a 10 julio 2023 se registra mediana de seguimiento de 8.7 meses, mediana de tratamiento: 6.3 meses (amivantamab+quimio), 5.8 meses (amivantamab+lazertinib+quimio), 3.7 meses (quimio). Como resultados principales se informa: mediana de PFS por revisión central ciega (BICR) para el grupo que recibió amivantamab + quimioterapia de 6.3 meses (IC 95% 5.6–8.4) versus grupo amivantamab + lazertinib + quimioterapia 8.3 meses (IC 95% 6.8–9.1), grupo quimioterapia 4.2 meses (IC 95% 4.0–4.4), en las comparaciones se encontró amivantamab + quimioterapia vs quimioterapia: HR 0.48

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

(IC 95% 0.36–0.64); P < 0.001; amivantamab + lazertinib + quimioterapia vs quimioterapia: HR 0.44 (IC 95% 0.35–0.56), P < 0.00. se reporta tasa de respuesta objetiva (RECIST BICR) en el grupo que recibión amivantamab+quimio de 64%, vs 63% en el grupo amivantamab+lazertinib+quimio vs 36% en el grupo de quimioterapia; mediana de PFS intracraneal (BICR) de 12.5 meses en el grupo amivantamab+quimio vs 12.8 meses en grupo amivantamab+lazertinib+quimio vs 8.3 meses en el grupo quimio; HR intracraneal 0.55 y 0.58 respectivamente. Análisis interinos de datos inmaduros de SG HR 0.77 (amivantamab+quimio vs quimio; IC 95% 0.49–1.21) y 0.96 (amivantamab+lazertinib+quimio vs quimio; IC 95% 0.67–1.35). En relación con la seguridad se reporta que en el grupo amivantamab+quimio el 72% presentaron eventos adversos grado ≥3 versus 92% en el grupo amivantamab+lazertinib+quimio y 48% en el grupo quimio; los principales fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia y leucopenia; se presentó tromboembolismo venoso (VTE) en 10%, 22%, 5% de los pacientes en los brazos amivantamab+quimio, amivantamab+lazertinib+quimio y quimioterapia respectivamente; descontinuaron el tratamiento por EA el 18% / 34% / 4% de los pacientes para amivantamab+quimio, amivantamab+lazertinib+quimio y quimioterapia respectivamente. No se reportan diferencias importantes en evaluaciones de calidad de vida.

La Sala considera que la información disponible, fundamentalmente del estudio en curso MARIPOSA 2 permite concluir que evidencia moderada sugiere efecto en PFS y ORR (un estudio abierto, efecto consistente (subgrupos y BICR) y en curso), baja certeza sobre efecto en SG (un estudio abierto, en curso, datos inmaduros/diferencia no estadísticamente significativa), moderada certeza sobre efecto neutro en calidad de vida y moderada certeza de importante perfil de seguridad (un estudio abierto, en curso, corto tiempo de seguimiento para EAM con mayor tiempo de seguimiento y limitado número para EAM poco frecuentes); por lo anterior, recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica adicional que permita disminuir la incertidumbre en relación con los efectos en SG de administrar amivantamab en combinación con carboplatino y pemetrexed para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del EGFR o mutaciones de sustitución L858R del exón 21, cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con osimertinib.

Como soporte clínico principal para la indicación "RYBREVANT® está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino" presenta el estudio NCT02609776 *(CHRYSALIS, Study of Amivantamab, a Human Bispecific EGFR and cMet Antibody, in Participants*

***With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer*) de fase I, multicéntrico, internacional, abierto, no aleatorizado (diseño de escalada de dosis y expansión de cohortes) que incluyó población post-platino con EGFR inserción del exon 20 (cohorte D+). El análisis principal de eficacia reportado corresponde al de 81 pacientes con NSCLC avanzado/metastásico con mutación EGFR inserción del exón 20) y la población de seguridad (n = 114 pacientes que recibieron la dosis recomendada para fase 2); el tratamiento fue amivantamab IV a la dosis RP2D: 1,050 mg (<80 kg) o 1,400 mg (≥80 kg), administrado semanalmente durante las 4 primeras semanas y luego cada 2 semanas; tratamiento hasta progresión, toxicidad inaceptable o retiro. Con fecha de corte de datos de octubre de 2020 se reporta mediana de seguimiento en la cohorte de eficacia de 9.7 meses, mediana de tratamiento en población de seguridad ≈ 3.7 meses, tasa de respuesta objetiva 39.5% (32/81); IC 95%: 29–51, respuesta completa 3 (3.7%), respuesta parcial 29 (35.8%); enfermedad estable 39 (48%); progresión 8 (10%); mediana de duración de respuesta (DoR): 11.1 meses (IC 95%: 6.9–no alcanzado); mediana de PFS (BICR): 8.28 meses (IC 95%: 6.5–10.9); mediana de SG 22.77 meses (IC 95%: 14.6–no alcanzado) (punto aún inmaduro; 23 muertes al corte). En relación con la seguridad informa que presentaron evento adverso (AE) 257/258 pacientes tratados al RP2D reportaron ≥1 AE, de los cuales 40/114 (35%) fueron de grado mayor o igual a 3, los eventos adversos más frecuentes fueron rash, reacciones relacionadas con la infusión, paroniquia, diarrea, neutropenia; se presentaron 34/114 (30%) eventos serios (SAE), de los cuales fueron considerados relacionados con tratamiento 10/114 (9%). No se reportan resultados de evaluaciones de calidad de vida. Comparación con datos de "mundo real" sugieren efecto en ORR, PFS y SG (análisis ajustados ORR ≈ 36.8% vs ~17%; HR OS ≈ 0.47; HR PFS ≈ 0.55).**

La Sala considera que la información disponible, fundamentalmente del estudio en curso CHRYSALIS permite concluir que evidencia de moderada certeza sugiere efecto en ORR, DoR y PFS (estudio en curso, efecto consistente (subgrupos y BICR) pero limitado por diseño de un solo brazo y riesgo de confusión residual en comparaciones externas). Evidencia de certeza moderada a baja permite caracterizar el perfil de seguridad con eventos esperados (reacciones relacionadas con la infusión, rash), pero tamaño y seguimiento limitan la precisión en eventos raros y en mortalidad atribuible. Evidencia de baja certeza sugiere efecto en SG (inmadurez de datos y ausencia de comparador directo). Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que presente evidencia clínica adicional en el escenario en monoterapia en pacientes adultos con NSCLC con mutaciones de inserción del exón 20 del EGFR cuya enfermedad ha avanzado durante o después de la quimioterapia basada con platino.

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Adicionalmente, presenta informe periódico de evaluación del beneficio riesgo (PBRER) correspondiente al intervalo del 21 de noviembre de 2023 al 20 de mayo de 2024, en el que informa que 3,892 participantes han sido expuestos a amivantamab en estudios clínicos intervencionistas patrocinados por el interesado, que desde el lanzamiento hasta el 31 de mayo de 2024, la exposición estimada a amivantamab es de 4,267 cursos de tratamiento (52,261,954 mg distribuidos en todo el mundo) que no se han identificado nuevos riesgos importantes o potenciales de amivantamab en los estudios clínicos en monoterapia y que no se tomaron acciones por razones de seguridad durante el intervalo cubierto por este informe.

Adicionalmente, la Sala recomienda que el presente concepto en cuanto a las indicaciones aprobada aplique para el principio activo lazertinib en la indicación así:

Lazertinib está indicado en combinación con amivantamab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con deleciones del exón 19 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) o mutaciones de sustitución L858R del exón 21.

Asimismo, recomienda que el presente concepto en cuanto a las indicaciones aprobada aplique para los principios activos carboplatino y pemetrexed en la indicación así:

Carboplatino en combinación con pemetrexed y amivantamab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) activador.

Pemetrexed en combinación con carboplatino y amivantamab para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) localmente avanzado o metastásico con mutaciones de inserción del exón 20 del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) activador.

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

3.1.2.3 VYLOY® 100 mg POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR

Expediente : 20299764
Radicado : 20241341855
Fecha : 31/12/2024
Interesado : ASTELLAS FARMA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada vial contiene una cantidad extraíble de 100 mg de zolbetuximab tras la reconstitución para una concentración final de 20 mg/mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril, para reconstitución para perfusión intravenosa.

Indicaciones:

VYLOY, en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado no resecable o metastásico negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) cuyos tumores sean Claudina (CLDN) 18.2 positivos.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 De novo-ZOL-COL allegado mediante radicado 20241341855.
- IPP versión 1 De novo-ZOL-COL allegada mediante radicado 20241341855.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241341855, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para zolbetuximab (Vyloy®) polvo liofilizado estéril, para reconstitución para perfusión intravenosa 100 mg; asimismo, aprobación de inserto versión 1 De novo-ZOL-COL y la información para prescribir versión 1 De novo-ZOL-COL allegada mediante radicado 20241341855 en las indicaciones *"VYLOY, en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado*

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

no resecable o metastásico negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) cuyos tumores sean Claudina (CLDN) 18.2 positivos".

Como soporte allega:

El programa preclínico de zolbetuximab incluyó estudios de farmacología primaria, farmacología de seguridad, farmacocinética y toxicología, desarrollados conforme a las recomendaciones aplicables para anticuerpos monoclonales destinados al tratamiento del cáncer. En los estudios in vitro, zolbetuximab se unió de manera específica a células con expresión de CLDN18.2, sin unión a CLDN18.1 ni a otras proteínas de la familia claudina. Su mecanismo de acción consistió en la inducción de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). La exposición concomitante a quimioterapia incrementó la expresión superficial de CLDN18.2 y la actividad citotóxica observada en estos modelos. En los estudios in vivo, realizados en modelos murinos, se observó acumulación preferencial del anticuerpo en tumores CLDN18.2 positivos, disminución del crecimiento tumoral y mayor inhibición cuando se administró en combinación con quimioterapia.

La evaluación toxicológica incluyó estudios de dosis única y dosis repetidas en ratones y monos cynomolgus, estudios de desarrollo embriofetal, tolerancia local, inmunotoxicidad y reactividad cruzada con tejidos humanos. En conjunto, no se reportaron hallazgos adversos relevantes relacionados con el tratamiento sobre los sistemas nervioso, cardiovascular o respiratorio, ni alteraciones en órganos reproductivos, desarrollo embriofetal, tolerancia local o inmunotoxicidad, dentro de las dosis evaluadas. Estudios mecanísticos adicionales en hurones identificaron la mucosa gástrica como el principal sitio asociado a los episodios de náuseas y vómito observados con el medicamento. No se realizaron estudios de genotoxicidad, carcinogenicidad, fertilidad, desarrollo embrionario temprano, desarrollo pre y posnatal, ni de distribución, metabolismo y excreción, en concordancia con las recomendaciones regulatorias ICH S9 para medicamentos oncológicos y con el comportamiento farmacológico esperado de un anticuerpo monoclonal IgG1.

El desarrollo clínico inicial de zolbetuximab comprendió cinco estudios fase 1 y cuatro estudios fase 2, con la participación de aproximadamente 430 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica con expresión de CLDN18.2. Los estudios fase 1 permitieron caracterizar la seguridad, farmacocinética, inmunogenicidad y actividad antitumoral preliminar, evaluar dosis únicas y múltiples, y definir el esquema posológico de 800 mg/m² como dosis de carga seguida de 600

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

mg/m² cada tres semanas, posteriormente utilizado en los estudios pivotales fase 3. En esta etapa no se identificaron toxicidades limitantes de dosis y los eventos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos e hipersensibilidad relacionada con la infusión.

Los estudios fase 2 evaluaron zolbetuximab como monoterapia y en combinación con quimioterapia, aportando las primeras señales de eficacia clínica en pacientes con tumores CLDN18.2 positivos. El estudio FAST mostró mejoría en supervivencia libre de progresión, supervivencia global y respuesta tumoral con la combinación de zolbetuximab más quimioterapia EOX frente a EOX sola, resultados que sustentaron el inicio del programa confirmatorio fase 3. En conjunto, los estudios de fases 1 y 2 permitieron definir el perfil farmacocinético, establecer la dosis recomendada para el desarrollo posterior, caracterizar el perfil de seguridad e identificar una señal preliminar de beneficio clínico en la población seleccionada por expresión de CLDN18.2.

Dentro de los estudios de fase 3 presenta:

El estudio SPOTLIGHT (Protocolo 8951-CL-0301) fue un ensayo clínico fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, desarrollado para evaluar la eficacia y seguridad de zolbetuximab en combinación con mFOLFOX6 como tratamiento de primera línea en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico. El informe corresponde al análisis final de supervivencia global con fecha de corte del 8 de septiembre de 2023, mientras que el estudio permanecía en seguimiento al momento de la elaboración del reporte. El ensayo se desarrolló en 232 centros de 20 países e incluyó pacientes adultos con diagnóstico histológicamente confirmado de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, sin tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada, con estado funcional ECOG 0-1, tumores HER2 negativos y expresión positiva de CLDN18.2, definida como tinción membranosa moderada a intensa en al menos el 75% de las células tumorales mediante inmunohistoquímica centralizada.

El estudio incluyó exclusivamente pacientes con tumores HER2 negativos y con expresión elevada de CLDN18.2, definida como tinción membranosa moderada o intensa en al menos el 75% de las células tumorales mediante inmunohistoquímica centralizada. En total fueron aleatorizados 565 pacientes, de los cuales 283 recibieron zolbetuximab más mFOLFOX6 y 282 placebo más mFOLFOX6.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La dosis de zolbetuximab utilizada en el estudio correspondió a una dosis de carga de 800 mg/m² el día 1 del primer ciclo, seguida de 600 mg/m² cada tres semanas, administrada en combinación con mFOLFOX6. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir zolbetuximab o placebo los días 1 y 22 de ciclos de 42 días, junto con mFOLFOX6 administrado los días 1, 15 y 29, hasta completar un máximo de 12 administraciones distribuidas en cuatro ciclos. Posteriormente, a criterio del investigador, podía continuarse tratamiento de mantenimiento con 5-fluorouracilo y leucovorina hasta progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento.

Tras la finalización del tratamiento, los pacientes fueron sometidos a seguimiento de seguridad a los 30 y 90 días posteriores a la última dosis. Aquellos que suspendieron el tratamiento antes de presentar progresión continuaron con evaluaciones radiológicas periódicas cada 9 semanas, y posteriormente cada 12 semanas después de 54 semanas de seguimiento, hasta documentar progresión tumoral o iniciar una nueva línea terapéutica. Una vez ocurría progresión de la enfermedad, los participantes ingresaban a una fase de seguimiento a largo plazo para la evaluación de supervivencia global (OS), tratamientos subsecuentes y supervivencia libre de progresión posterior a una segunda línea de tratamiento (PFS2), seguimiento que se mantuvo hasta el fallecimiento del paciente.

De los 2.735 pacientes que firmaron consentimiento, 565 cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir zolbetuximab más mFOLFOX6 (n=283) o placebo más mFOLFOX6 (n=282). Todos los pacientes incluidos presentaban tumores CLDN18.2 positivos y HER2 negativos. El esquema experimental consistió en una dosis de carga de zolbetuximab de 800 mg/m² seguida de 600 mg/m² cada tres semanas, administrada junto con mFOLFOX6. La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por comité independiente según RECIST 1.1. En el análisis final, la mediana de PFS fue de 11,04 meses (IC95%: 9,69-12,52) en el grupo zolbetuximab y de 8,94 meses (IC95%: 8,21-10,41) en el grupo placebo, con un HR de 0,734 (IC95%: 0,591-0,910). La variable secundaria clave de supervivencia global (OS) mostró una mediana de 18,23 meses (IC95%: 16,13-20,63) en el grupo experimental y de 15,57 meses (IC95%: 13,67-16,92) en el grupo control, con un HR de 0,784 (IC95%: 0,644-0,954). Al momento del análisis final se habían registrado fallecimientos en el 69,6% de los pacientes tratados con zolbetuximab y en el 77,0% de los pacientes del grupo placebo. La supervivencia a 12 meses fue de 67,4% y 60,7%, respectivamente.

En cuanto a las variables secundarias de respuesta tumoral, la tasa de respuesta objetiva (ORR) evaluada por comité independiente en pacientes con enfermedad medible fue de 61,1% (IC95%: 54,2-67,8) en el grupo zolbetuximab y de 62,4% (IC95%: 55,5-69,0) en el grupo placebo. La tasa de control de enfermedad (DCR) fue de 82,9% y 86,7%, respectivamente. La respuesta completa se observó en el 7,4% de los pacientes tratados con zolbetuximab frente al 4,6% del grupo placebo. La duración mediana de la respuesta (DoR) fue de 9,0 meses (IC95%: 7,49-10,38) y 8,11 meses (IC95%: 6,47-11,37), respectivamente. Entre las variables exploratorias también se evaluaron PFS2, biomarcadores, utilización de recursos sanitarios y tiempo hasta progresión.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante los cuestionarios EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, EQ-5D-5L y la evaluación global del dolor. Los análisis incluyeron el tiempo hasta deterioro confirmado de la función física (PF), dolor abdominal y estado global de salud/calidad de vida (GHS/QoL). La mediana de tiempo hasta deterioro confirmado fue de 9,89 meses para función física y 15,44 meses para GHS/QoL en el grupo zolbetuximab, frente a 12,32 meses y 11,83 meses, respectivamente, en el grupo placebo. Los puntajes medios y subescalas de calidad de vida mostraron intervalos de confianza superpuestos entre ambos grupos durante la mayor parte del tratamiento y seguimiento.

La seguridad se evaluó en todos los pacientes que recibieron tratamiento. Los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) ocurrieron en el 99,6% de los pacientes de ambos grupos. Los eventos adversos grado 3 o superior según CTCAE se registraron en el 87,5% de los pacientes tratados con zolbetuximab y en el 78,8% de los tratados con placebo. Los eventos adversos serios (SAE) ocurrieron en el 47,7% y 46,4% de los pacientes, respectivamente. La suspensión permanente del tratamiento por eventos adversos ocurrió en el 20,8% de los pacientes del grupo zolbetuximab y en el 11,2% del grupo placebo. Se registraron muertes asociadas a eventos adversos en el 9,0% de los pacientes de ambos grupos. Los eventos adversos más frecuentes con zolbetuximab fueron náuseas (82,4%), vómitos (67,4%), disminución del apetito (48,7%), diarrea (40,9%), neuropatía sensitiva periférica (38,4%), anemia (38,0%) y neutropenia (36,6%). Entre los eventos considerados de especial interés se reportaron náuseas, vómitos, dolor abdominal, reacciones relacionadas con la infusión, hipersensibilidad, anemia y neutropenia. Las reacciones relacionadas con la infusión ocurrieron en el 44,8% de los pacientes tratados con zolbetuximab y en el 11,9% de los pacientes tratados con placebo. Las

evaluaciones de laboratorio clínico, signos vitales y electrocardiograma no identificaron hallazgos clínicamente relevantes adicionales durante el seguimiento.

El estudio GLOW, titulado *A Phase 3, Global, Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Efficacy Study of Zolbetuximab (IMAB362) Plus CAPOX Compared with Placebo Plus CAPOX as First-line Treatment of Subjects with Claudin (CLDN)18.2-Positive, HER2-Negative, Locally Advanced Unresectable or Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction (GEJ) Adenocarcinoma*, correspondió al protocolo 8951-CL-0302 y al registro EudraCT 2018-000519-26.

Fue un estudio fase III, multicéntrico, internacional, aleatorizado 1:1, doble ciego y controlado con placebo. El estudio inició el 28 de noviembre de 2018 y el análisis primario tuvo fecha de corte del 7 de octubre de 2022. Su objetivo fue evaluar zolbetuximab más CAPOX frente a placebo más CAPOX como tratamiento de primera línea en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2 negativo y con expresión positiva de CLDN18.2. La positividad para CLDN18.2 se definió como tinción membranosa moderada a intensa en al menos el 75% de las células tumorales, evaluada mediante inmunohistoquímica central con el ensayo investigacional VENTANA CLDN18 (43-14A) RxDx Assay.

Se firmó consentimiento por 2.333 participantes; 507 fueron finalmente aleatorizados. El grupo experimental recibió zolbetuximab más CAPOX y el grupo control recibió placebo más CAPOX. La aleatorización fue estratificada por región, número de órganos con metástasis y antecedente de gastrectomía. Los criterios principales de inclusión fueron edad adulta, diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, enfermedad localmente avanzada irresecable o metastásica confirmada radiológicamente, enfermedad evaluable según RECIST 1.1, ausencia de quimioterapia sistémica previa para enfermedad avanzada, tumor HER2 negativo y tumor CLDN18.2 positivo bajo el umbral descrito. En la población tamizada con resultado válido de inmunohistoquímica, el 38,4% presentó tumores CLDN18.2 positivos.

El tratamiento consistió en zolbetuximab o placebo el día 1 de cada ciclo de 21 días, en combinación con CAPOX. El esquema CAPOX incluyó oxaliplatino el día 1 de cada ciclo y capecitabina dos veces al día durante los días 1 a 14. Se permitieron hasta 8 administraciones de oxaliplatino; posteriormente, a criterio del investigador, los pacientes podían continuar capecitabina hasta progresión, toxicidad o cumplimiento

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

de criterios de suspensión. El esquema para zolbetuximab fue de 800 mg/m² como dosis de carga seguido de 600 mg/m² cada tres semanas.

La variable primaria fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por comité independiente según RECIST 1.1. Con 309 eventos de PFS al corte, la mediana de PFS fue de 8,21 meses (IC95%: 7,46-8,84) en el grupo zolbetuximab más CAPOX y de 6,80 meses (IC95%: 6,14-8,08) en el grupo placebo más CAPOX, con HR 0,687 (IC95%: 0,544-0,866; p unilateral=0,0007). Las tasas de PFS a 6 y 12 meses fueron de 70,20% y 34,86% con zolbetuximab, frente a 61,47% y 19,13% con placebo, respectivamente. En los análisis de sensibilidad, los resultados se mantuvieron en el mismo sentido: por evaluación del investigador, la mediana de PFS fue de 7,79 meses frente a 6,08 meses, con HR 0,678 (IC95%: 0,546-0,841; p unilateral=0,0002).

Entre los desenlaces secundarios, la supervivencia global (OS) se evaluó en un análisis interino preespecificado al momento del análisis final de PFS. Al corte, habían fallecido 144 pacientes (56,7%) en el grupo zolbetuximab más CAPOX y 174 pacientes (68,8%) en el grupo placebo más CAPOX. La mediana de OS fue de 14,39 meses (IC95%: 12,29-16,49) frente a 12,16 meses (IC95%: 10,28-13,67), con HR 0,771 (IC95%: 0,615-0,965; p unilateral=0,0118). Las tasas de OS a 12 y 18 meses fueron de 57,54% y 38,10% en el grupo zolbetuximab, frente a 50,79% y 28,14% en el grupo placebo. La mediana de seguimiento fue de 17,71 meses en el grupo zolbetuximab y 18,43 meses en el grupo placebo.

En respuesta tumoral, la tasa de respuesta objetiva (ORR) por comité independiente fue de 42,5% (IC95%: 36,36-48,85) con zolbetuximab más CAPOX y 40,3% (IC95%: 34,22-46,64) con placebo más CAPOX. En el grupo experimental se observaron respuestas completas en el 3,5% y respuestas parciales en el 39,0%; en el grupo control, respuestas completas en el 2,0% y respuestas parciales en el 38,3%. La tasa de control de enfermedad fue de 76,4% frente a 75,9%. En pacientes con lesión medible, la ORR fue de 53,8% frente a 48,8%. La duración mediana de la respuesta fue de 6,14 meses (IC95%: 5,03-8,08) con zolbetuximab y de 6,08 meses (IC95%: 4,44-6,34) con placebo, con p=0,0673. La mediana de tiempo hasta progresión fue de 11,99 meses frente a 8,31 meses, y la PFS2 fue de 11,01 meses frente a 9,03 meses.

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-OG25, subescala de eructos de STO22, Global Pain y EQ-5D-5L. Se analizó el tiempo hasta deterioro confirmado (TTCD) en función física, dolor abdominal y molestias esofagogástricas, y estado global de salud/calidad de vida.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Para función física, la mediana de TTCD fue de 8,31 meses con zolbetuximab y 7,92 meses con placebo, con HR 0,999 (IC95%: 0,759-1,315). Para OG25-Pain, la mediana no fue alcanzada con zolbetuximab y fue de 25,82 meses con placebo, con HR 1,066 (IC95%: 0,692-1,642). Para GHS/QoL, la mediana fue de 9,69 meses frente a 7,49 meses, con HR 0,847 (IC95%: 0,636-1,129). La prueba estadística formal de TTCD estaba pendiente; los puntajes medios totales y de subescalas mostraron intervalos de confianza superpuestos entre los brazos durante la mayoría de visitas.

En seguridad, al corte del 7 de octubre de 2022, el 98,4% de los participantes de ambos brazos presentó al menos un evento adverso emergente del tratamiento (TEAE). Los eventos más frecuentes en el grupo zolbetuximab más CAPOX fueron náuseas (68,5%), vómitos (66,1%), disminución del apetito (41,3%), anemia (35,4%), diarrea (31,5%), disminución del recuento de neutrófilos (27,6%), AST elevada (24,8%), disminución plaquetaria (24,0%), hipoalbuminemia (22,4%) y neuropatía sensitiva periférica (22,0%). En el grupo placebo más CAPOX se reportaron náuseas (50,2%), anemia (36,5%), diarrea (34,5%), disminución del apetito (33,7%), vómitos (30,9%), AST elevada (28,9%), disminución plaquetaria (24,1%), disminución del recuento de neutrófilos (23,7%), neuropatía sensitiva periférica (22,5%), dolor abdominal (21,7%), ALT elevada (20,9%) y estreñimiento (20,9%).

Los eventos adversos serios se reportaron en 120 pacientes (47,2%) del grupo zolbetuximab y 124 pacientes (49,8%) del grupo placebo. Los TEAE grado ≥3 ocurrieron en 185 pacientes (72,8%) con zolbetuximab y 174 pacientes (69,9%) con placebo. La suspensión permanente de zolbetuximab o placebo por TEAE ocurrió en 51 pacientes (20,1%) y 36 pacientes (14,5%), respectivamente. Las muertes por TEAE fueron 27 (10,6%) en el grupo zolbetuximab y 32 (12,9%) en el grupo placebo. Entre los eventos de especial interés, las náuseas ocurrieron en 68,5% frente a 50,2%, los vómitos en 66,5% frente a 30,9%, las reacciones relacionadas con la infusión en 35,8% frente a 10,0%, la anemia en 35,4% frente a 36,9% y la neutropenia en 46,5% frente a 38,2%. No se identificaron casos que cumplieran criterios de ley de Hy para lesión hepática inducida por medicamentos.

ESMO evaluó zolbetuximab mediante la escala ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS v1.1) y otorgó una calificación de 4 (beneficio clínico sustancial) para los estudios fase III SPOTLIGHT y GLOW en primera línea de adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica HER2 negativo y CLDN18.2 positivo.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Con base en la información preclínica, farmacológica y clínica evaluada, particularmente los resultados de los estudios fase III SPOTLIGHT (8951-CL-0301) y GLOW (8951-CL-0302), la Sala considera que zolbetuximab, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidina y platino, presenta un balance beneficio/riesgo favorable en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2 negativo y con expresión tumoral de CLDN18.2. Los estudios clínicos evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a quimioterapia sola, con un perfil de seguridad caracterizado principalmente por eventos gastrointestinales, consistentes con el mecanismo de acción y la experiencia clínica acumulada para el producto.

No obstante, la Sala observa que la población evaluada en los estudios pivotales que sustentan la solicitud estuvo constituida por pacientes con tumores que expresaban CLDN18.2 en al menos el 75% de las células tumorales con intensidad de tinción membranosa moderada a fuerte, criterio que definió la población objetivo en la cual se estableció la relación beneficio/riesgo del medicamento. En consecuencia, la evidencia disponible no permite extrapolar con el mismo nivel de certeza los resultados de eficacia y seguridad a pacientes con niveles inferiores de expresión tumoral.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el registro sanitario para la indicación solicitada, ajustando su redacción de la siguiente así:

Composición: Cada vial contiene una cantidad extraíble de 100 mg de zolbetuximab tras la reconstitución para una concentración final de 20 mg/mL.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado estéril, para reconstitución para perfusión intravenosa.

<u>Cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE)</u>

Zolbetuximab (Vyloy®), en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica (UGE) localmente avanzado no resecable o metastásico negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) cuyos tumores sean Claudina (CLDN) 18.2 positivos, con tinción de membrana de moderada a intensa en mayor o igual al 75% de las células tumorales.

Dosificación y Grupo etario:

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con VYLOY debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias contra el cáncer.

Selección de pacientes

Los pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado no resecable o metastásico HER2 negativo cuyos tumores son CLDN18.2 positivos (definidos como ≥75% de las células tumorales que muestran tinción inmunohistoquímica CLDN18 membranosa de moderada a fuerte) según lo determinado por una prueba validada, deben ser seleccionados para el tratamiento con VYLOY en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino.

Antes de la administración

Si un paciente experimenta náuseas y/o vómitos antes de la administración de VYLOY, los síntomas deben resolverse a Grado ≤1 antes de administrar la primera perfusión.

Tratamiento previo recomendado

Antes de cada perfusión de VYLOY, los pacientes deben ser premedicados con una combinación de antieméticos (por ejemplo, bloqueantes de los receptores NK-1 y/o bloqueantes de los receptores 5-HT3, así como otros medicamentos según se indique), para la prevención de náuseas y vómitos.

Posología

La dosis recomendada de VYLOY se presenta en la Tabla 1.

Tabla 1. Dosis recomendada de VYLOY en función de la superficie corporal

Dosis única de carga	Dosis de mantenimiento	Duración de la terapia
800 mg/m^2 por vía intravenosa, Ciclo 1, Día 1[a]	600 mg/m^2 por vía intravenosa cada 3 semanas o 400 mg/m^2 por vía intravenosa cada 2 semanas	Hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Administrar VYLOY en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino. [b]	**Administrar VYLOY en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino.** [b]	

a. **La duración del ciclo de VYLOY se determina en función del esquema de quimioterapia correspondiente.**

b. **Consulte la información de prescripción de la quimioterapia con fluoropirimidina o platino en relación con la dosificación de la quimioterapia.**

Modificaciones de dosificación

No se recomienda reducir la dosis de VYLOY. Las reacciones adversas de VYLOY se tratan mediante la reducción de la velocidad, interrupción y/o suspensión de la perfusión, tal como se indica en la Tabla 2

Tabla 2. Modificación de la dosis de VYLOY

Reacciones adversas	Gravedad [a]	Modificación de la dosificación
Reacciones de hipersensibilidad	**Reacción anafiláctica, sospecha de anafilaxia, Grado 3 o 4**	**Detenga la perfusión de inmediato y descontinúe el tratamiento.**
	Grado 2	**Interrumpa la perfusión hasta Grado ≤1, luego reanúdela a una velocidad de perfusión reducida durante el resto de la perfusión.** **Para la siguiente perfusión, premedique y administre según la tasa de perfusión en la Tabla 3.**
Reacciones relacionadas	**Grado 3 o 4**	**Detenga la perfusión de inmediato y descontinúe el tratamiento.**

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

con la perfusión	**Grado 2**	**Interrumpa la perfusión hasta Grado ≤1, luego reanúdela a una velocidad de perfusión reducida durante el resto de la perfusión.** **Para la siguiente perfusión, premedique y administre según la tasa de perfusión en la Tabla 3.**
Náuseas	**Grado 2 o 3**	**Interrumpa la perfusión hasta Grado ≤1, luego reanúdela a una velocidad de perfusión reducida durante el resto de la perfusión.** **Para la siguiente perfusión, administre según se indica en la Tabla 3.**
Vómito	**Grado 4**	**Interrumpa de forma permanente**
	Grado 2 o 3	**Interrumpa la perfusión hasta Grado ≤1, luego reanúdela a una velocidad de perfusión reducida durante el resto de la perfusión.** **Para la siguiente perfusión, administre según se indica en la Tabla 3.**

a. La toxicidad se clasificó según los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Versión 4.03 (NCI-CTCAE v4.03), donde Grado 1 es leve, Grado 2 es moderado, Grado 3 es grave, Grado 4 es potencialmente mortal.

Poblaciones especiales

Ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de zolbetuximab en la población pediátrica.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Zolbetuximab sólo se ha evaluado en un número limitado de pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

Zolbetuximab sólo se ha evaluado en un número limitado de pacientes con insuficiencia hepática moderada y no se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Método de administración

VYLOY es para uso intravenoso. La dosis recomendada se administra mediante perfusión intravenosa durante un mínimo de 2 horas. VYLOY no debe administrarse como una inyección intravenosa de empuje o en bolo.

Si VYLOY y la quimioterapia con fluoropirimidina y platino se administran el mismo día, VYLOY debe administrarse primero.

Para ayudar a minimizar las posibles reacciones adversas, se recomienda que cada perfusión se inicie a una velocidad más lenta que la calculada inicialmente para toda la perfusión, y se aumente gradualmente según se tolere durante el curso de la perfusión (ver Tabla 3).

Si el tiempo de perfusión excede el tiempo de conservación recomendado a temperatura ambiente (6 horas desde el final de la preparación de la solución para perfusión), la bolsa de perfusión debe desecharse y debe prepararse una nueva bolsa para continuar la perfusión (ver tiempos de conservación recomendados).

Tabla 3. Velocidad de perfusión recomendadas para cada perfusión de VYLOY

Dosis de VYLOY	Velocidad de perfusión	
	Primeros 30-60 minutos	Tiempo de infusión restante [b]

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Dosis única de carga (Ciclo 1, Día 1)[a]	**800 mg/m²**	**Dosis única de carga (Ciclo 1, Día 1)[a]**	**800 mg/m²**
Dosis de mantenimiento	**600 mg/m² cada 3 semanas** **o** **400 mg/m² cada 2 semanas**	**Dosis de mantenimiento o** **50 mg/m²/h**	**600 mg/m² cada 3 semanas** **o** **400 mg/m² cada 2 semanas**

a. **La duración del ciclo de VYLOY se determina en función del esquema de quimioterapia correspondiente.**
b. **En ausencia de reacciones adversas después de 30-60 minutos, la velocidad de perfusión puede aumentarse según se tolere.**

Para instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con VYLOY en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino durante los estudios clínicos se caracterizaron por reacciones anafilácticas o hipersensibilidad al medicamento.

Los pacientes deben ser monitorizados durante y después de la perfusión con zolbetuximab (al menos 2 horas, o más si está clínicamente indicado) para detectar reacciones de hipersensibilidad con síntomas y signos altamente sugestivos de anafilaxia (por ejemplo, urticaria, tos repetitiva, sibilancias y opresión de garganta/cambio de voz).

Si se produce una reacción anafiláctica, la administración de zolbetuximab debe interrumpirse de forma inmediata y permanente y debe administrarse un tratamiento médico adecuado.

En caso de cualquier reacción de hipersensibilidad de grado 3 o 4 o reacción de hipersensibilidad con características de anafilaxia, la administración de zolbetuximab debe interrumpirse de forma inmediata y permanente y debe instaurarse el tratamiento médico adecuado en función del tipo de reacción.

Para cualquier reacción de hipersensibilidad de Grado 2, la perfusión de zolbetuximab debe interrumpirse hasta el Grado ≤1, entonces la perfusión debe reanudarse a una velocidad de perfusión reducida durante el resto de la perfusión. Para la siguiente perfusión, el paciente debe ser premedicado con antihistamínicos, la perfusión debe ser administrada según la velocidad de perfusión de la Tabla 3, y el paciente debe ser monitorizado estrechamente para detectar síntomas y signos de reacción de hipersensibilidad. La velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente según se tolere.

<u>Reacciones relacionadas con la perfusión</u>

Se han producido reacciones relacionadas con la perfusión (RRI, sigla en inglés) durante los estudios clínicos con VYLOY en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino.

Debe monitorizarse a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacción relacionada con la perfusión, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, hipersecreción salival, pirexia, molestias torácicas, escalofrío, dolor de espalda, tos e hipertensión. Estos signos y síntomas suelen ser reversibles con la interrupción de la perfusión.

En caso de RRI de grado 3 o 4, la administración de zolbetuximab debe interrumpirse de forma inmediata y permanente y debe instaurarse un tratamiento médico adecuado.

Para las RRI de Grado 2, la perfusión de zolbetuximab debe interrumpirse hasta el Grado ≤1, luego la perfusión debe reanudarse a una velocidad de perfusión reducida durante el resto de la perfusión. Para la siguiente perfusión, el paciente debe ser premedicado con antihistamínicos, la perfusión debe ser administrada según las tasas de perfusión de la Tabla 3, y el paciente debe ser monitorizado estrechamente para detectar síntomas y signos de una RRI. La velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente según se tolere.

<u>Náuseas y vómito</u>

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Durante los estudios clínicos, las náuseas y los vómitos fueron las reacciones adversas gastrointestinales más frecuentemente observadas con VYLOY en combinación con el tratamiento de quimioterapia con fluoropirimidina y platino.

Las náuseas y los vómitos se produjeron con mayor frecuencia durante el primer ciclo de tratamiento, pero su incidencia disminuyó con los ciclos siguientes.

Para prevenir las náuseas y los vómitos, se recomienda tratamiento previo con una combinación de antieméticos antes de cada perfusión de zolbetuximab.

Durante y después de la perfusión, los pacientes deben ser monitorizados y tratados con el estándar de atención, incluyendo antieméticos o reposición de líquidos, según esté clínicamente indicado.

En caso de vómitos de grado 4, debe interrumpirse definitivamente el tratamiento con zolbetuximab. En caso de náuseas o vómitos de grado 2 o 3, la perfusión de zolbetuximab debe interrumpirse hasta el grado ≤1, y luego reanudarse a una velocidad de perfusión reducida durante el resto de la perfusión.

Para la siguiente perfusión, la perfusión debe administrarse según la velocidad de perfusión de la Tabla 3, y debe monitorizarse estrechamente al paciente para detectar síntomas y signos de náuseas o vómitos. La velocidad de perfusión puede aumentarse gradualmente según se tolere.

Interacciones:

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas *in vitro* o *in vivo* ni estudios de transportadores.

Fertilidad, embarazo y lactancia

<u>Embarazo</u>

No existen datos sobre el uso de zolbetuximab en mujeres embarazadas. No se observaron efectos adversos en un estudio de reproducción y desarrollo animal con la administración intravenosa de zolbetuximab a ratones gestantes durante la organogénesis. Las dosis administradas en este estudio fueron hasta aproximadamente 1,8 veces superiores a la exposición humana a la dosis terapéutica recomendada de 600 mg/m2 con base en el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés). VYLOY sólo debe administrarse a una mujer embarazada si el beneficio supera el riesgo potencial.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de zolbetuximab en leche humana, los efectos sobre el niño lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido a que muchos medicamentos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche materna y al potencial de reacciones adversas graves en un niño lactante, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con VYLOY.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de zolbetuximab sobre la fertilidad. Por tanto, se desconoce el efecto de VYLOY sobre la fertilidad masculina y femenina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con zolbetuximab y los efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

EFECTOS INDESEABLES

Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de VYLOY en la población de seguridad integrada de dos estudios de fase 2 (FAST, ILUSTRO) y dos estudios de fase 3 (SPOTLIGHT, GLOW) en 631 pacientes que recibieron al menos una dosis de zolbetuximab 800 mg/m2 como dosis de carga seguida de dosis de mantenimiento de 600 mg/m2 cada 3 semanas en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino. La mediana de duración de la exposición a zolbetuximab fue de 174 días (rango: 1 a 1791 días).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 45% de los pacientes tratados con zolbetuximab y/o quimioterapia con fluoropirimidina y platino. Las reacciones adversas graves más frecuentes (≥2%) fueron vómitos (6,8%) y náuseas (4,9%).

El treinta y siete por ciento de los pacientes interrumpieron permanentemente la administración de zolbetuximab y/o la quimioterapia con fluoropirimidina y platino por reacciones adversas; las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) que provocaron la suspensión de la dosis fueron vómitos (5,4%) y náuseas (4,3%).

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Las reacciones adversas que condujeron a la interrupción de la dosis de zolbetuximab o quimioterapia con fluoropirimidina y/o platino-ocurrieron en el 73% de los pacientes, las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) que dieron lugar a la interrupción de la dosis fueron vómitos (29,3%), náuseas (28,4%) y disminución del apetito (3,6%).

Las reacciones adversas más frecuentes (≥2%) que dieron lugar a una reducción de la tasa de dosis de la perfusión de zolbetuximab y/o quimioterapia con fluoropirimidina y platino fueron náuseas (9,7%) y vómitos (7,8%)

<u>Resumen tabulado de las reacciones adversas</u>

Las reacciones adversas observadas durante los estudios clínicos se enumeran en esta sección por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen del siguiente modo: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); infrecuente (≥1/1.000 a <1/100); rara (≥1/10.000 a <1/1.000); muy rara (<1/10.000); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4. Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Resumen integrado de seguridad [a,b]			
		Zolbetuximab con quimioterapia con fluoropirimidina y platino=631			
		Cualquier grado		Grado ≥3	
		n (%)	Frecuencia	n (%)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad al medicamento	10 (1,6)	Frecuente	1 (0,2)	Infrecuente
	Reacción anafiláctica	3 (0,5)	Infrecuente	3 (0,5)	Infrecuente
Trastornos metabólicos y	Hipoalbuminemia	108 (17,1)	Muy frecuente	20 (3,2)	Frecuente

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

nutricionales	Disminución del apetito	265 (42,0)	Muy frecuente	35 (5,5)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Vómito	422 (66,9)	Muy frecuente	86 (13,6)	Muy frecuente
	Náuseas	487 (77,2)	Muy frecuente	73 (11,6)	Muy frecuente
	Hipersecreción salival	24 (3,8)	Frecuente	0	-
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	Edema periférico	88 (13,9)	Muy frecuente	3 (0,5)	Infrecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones en el procedimiento	Reacciones relacionadas con la perfusión	20 (3,2)	Frecuente	3 (0,5)	Infrecuente

a. Términos preferidos en MedDRA (v25.0).
b. Las reacciones adversas enumeradas anteriormente se han observado durante los estudios clínicos de zolbetuximab (FAST, ILUSTRO, SPOTLIGHT, GLOW con puntos de corte de datos: 31Ene2019, 3May2021, 08Sep2023, 12Ene2024, respectivamente).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones de hipersensibilidad

En el análisis integrado de seguridad, se produjeron reacciones anafilácticas o de hipersensibilidad al fármaco de todos los grados con menor frecuencia en el grupo de zolbetuximab en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino. [0,5% (3/631), 1,6% (10/631)] en comparación con el grupo de placebo en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino [0,8% (5/611), 1,6% (10/611)].

Se produjeron reacciones anafilácticas graves (Grado 3) o hipersensibilidad al fármaco con una frecuencia similar en el brazo de zolbetuximab en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino [0,5% (3/631), 0,2% (1/631)] en comparación con el brazo de placebo en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino [0,3% (2/611), 0,2% (1/611)].

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de una reacción anafiláctica o hipersensibilidad al fármaco con zolbetuximab y/o quimioterapia con fluoropirimidina y platino fue de 22 días o 113 días, respectivamente.

Tres pacientes (0,5%) suspendieron permanentemente zolbetuximab y/o quimioterapia con fluoropirimidina y platino debido a reacciones anafilácticas. Se produjo una interrupción de la dosis de zolbetuximab y/o quimioterapia con fluoropirimidina y platino debido a hipersensibilidad al fármaco en seis pacientes (1,0%).

Se redujo la velocidad de perfusión de zolbetuximab y/o fluoropirimidina y quimioterapia con platino en un paciente (0,2%) debido a hipersensibilidad al fármaco.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el análisis integrado de seguridad, se produjeron RRI de todos los grados en el brazo de zolbetuximab en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino en un 3,2% (20/631) en comparación con el brazo de placebo en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino en un 1,1% (7/611).

Se produjeron RRI graves (Grado 3) con mayor frecuencia en el brazo de zolbetuximab en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino [0,5% (3/631)] en comparación con el brazo de placebo en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino [0% (0/611)].

La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de la reacción relacionada con la perfusión con zolbetuximab en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino fue de 22 días.

Una RRI condujo a la suspensión permanente de zolbetuximab y/o quimioterapia con fluoropirimidina y platino-en 4 (0,6%) pacientes, y a la interrupción de la dosis en 10 (1,6%) pacientes. La velocidad de perfusión se redujo para zolbetuximab y/o

quimioterapia con fluoropirimidina y platino en 2 pacientes (0,3%) debido a una RRI.

Náuseas y vómito

En el análisis integrado de seguridad, se produjeron náuseas o vómitos de todos los grados con mayor frecuencia en el brazo de zolbetuximab en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino [77,2% (487/631), 66,9% (422/631)] en comparación con el brazo de placebo en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino [58,9% (360/611), 36,8% (225/611)].

Se produjeron náuseas y vómitos graves (Grado 3) en los brazos de zolbetuximab en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino y placebo en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino con las siguientes frecuencias: náuseas (11,6%; 73/631 y 4,7%; 29/611) y vómitos (13,6%; 86/631 y 4,7%; 29/611). La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de náuseas o vómitos con zolbetuximab en combinación con quimioterapia con fluoropirimidina y platino fue de 1 día o 1 día, respectivamente.

Las náuseas condujeron a la suspensión permanente de zolbetuximab y/o quimioterapia con fluoropirimidina y platino-en 27 (4,3%) pacientes, y a la interrupción de la dosis en 161 (28,4%) pacientes. Los vómitos condujeron a la suspensión permanente de zolbetuximab y/o de la quimioterapia con fluoropirimidina y platino en 34 (5,4%) pacientes, y a la interrupción de la dosis en 185 (29,3%) pacientes. Se redujo la velocidad de perfusión de zolbetuximab y/o quimioterapia con fluoropirimidina y platino en 61 pacientes (9,7%) debido a náuseas y en 49 pacientes (7,8%) debido a vómitos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se insta a los profesionales de atención en salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa por correo electrónico: safety-co@astellas.com.

Sobredosis

En caso de sobredosis, debe vigilarse estrechamente al paciente para detectar reacciones adversas y debe administrarse tratamiento de soporte, según proceda.

Vía de administración: intravenosa.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01FX31	ZOLBETUXIMAB	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN	100 mg / Vial

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

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo Zolbetuximab no se encuentra en Normas Farmacológicas, no se encuentra en ningunas de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz de este Decreto es una nueva entidad química.

En cuanto a la protección de datos, la Sala recomienda a los Grupos de Registro Sanitario y de Apoyo de las Salas Especializadas conceptuar sobre los requisitos relacionados con literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002, la información no divulgada y el esfuerzo considerable, el cual se detallará en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 0.3 del producto Vyloy se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la

normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.1.2.4 ZYNLONTA® POLVO PARA RECONSTITUIR

Expediente : 20299880
Radicado : 20241341952
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Pint Pharma GmbH

Composición: contiene 10 mg de loncastuximab tesirina.

Forma farmacéutica: Polvo estéril secado al vacío para reconstituir a solución inyectable.

Indicaciones:

Zynlonta está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG), en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1.0 de noviembre de 2024, allegado mediante radicado 20241341952
- IPP Versión 1.0 de noviembre de 2024, allegada mediante radicado 20241341952

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241341952, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita aprobación de la evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario para el producto loncastuximab tesirina (Zynlonta®), 10 mg por vial, Polvo estéril secado al vacío para reconstituir a solución inyectable; asimismo, aprobación de inserto Versión 1.0 de noviembre de 2024 y la información para prescribir Versión 1.0 de noviembre de 2024, allegados mediante Radicado 20241341952 en la indicación *"Zynlonta está indicado como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG), en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico".*

Como soporte el interesado allega:

Información preclínica que aporta fundamento farmacológico para el desarrollo de loncastuximab tesirina y permite identificar toxicidades de interés, particularmente hematológicas, hepáticas, relacionadas con edema y potencial genotóxico/reproductivo. Estos hallazgos deben considerarse de manera integrada con la experiencia clínica y con las medidas de manejo de riesgo propuestas.

En cuanto a la información clínica:

El estudio (NCT02669017) LOTIS-1 fase I, abierto, multicéntrico, de escalamiento y expansión de dosis en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario que incluyó 183 pacientes y evaluó dosis entre 15 y 200 µg/kg, con expansión en 120 y 150 µg/kg, que incluyó tolerabilidad, seguridad, farmacocinética, inmunogenicidad, actividad antitumoral, determinación de la dosis máxima tolerada y selección de la dosis para el desarrollo posterior. Se informaron cuatro toxicidades limitantes de dosis, de naturaleza hematológica. No se alcanzó formalmente la dosis máxima tolerada; sin embargo, se observó mayor toxicidad acumulativa con 200 µg/kg. Entre los eventos emergentes del tratamiento se describieron toxicidades hematológicas, fatiga, náuseas, edema y alteraciones enzimáticas hepáticas. La ORR en pacientes evaluables fue 45.6%, con 26.7% de respuestas completas; estos resultados corresponden a una señal inicial de actividad en un estudio de selección de dosis y no constituyen una estimación comparativa de eficacia.

Con base en la integración de seguridad, exposición y actividad observada, se seleccionó para fase II el esquema de 150 µg/kg cada tres semanas durante los dos primeros ciclos, seguido de 75 µg/kg cada tres semanas. La fase I permitió, por tanto,

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

caracterizar la seguridad inicial y apoyar la selección de dosis para el desarrollo clínico posterior.

Como soporte clínico principal allega el estudio NCT03589469 (LOTIS-2) de fase II, multicéntrico, abierto y de un solo brazo, realizado en adultos con linfoma no Hodgkin de células B en recaída o refractario después de dos o más tratamientos sistémicos multiagente, enfermedad medible y ECOG 0–2. Se trataron 145 pacientes. El esquema fue 150 µg/kg por vía intravenosa cada 21 días durante dos ciclos y posteriormente 75 µg/kg cada 21 días. El desenlace primario fue la tasa de respuesta objetiva determinada por revisión central.

En la población tratada, 70 de 145 pacientes alcanzaron respuesta completa o parcial, correspondiente a una ORR de 48.3% (IC95%: 39.9–56.7). La documentación aportada describe además resultados de supervivencia libre de progresión, supervivencia global y duración de respuesta. La Sala considera que estos resultados permiten reconocer actividad antitumoral en una población con DLBCL en recaída o refractario intensamente pretratada. No obstante, por tratarse de un estudio abierto, no aleatorizado y de un solo brazo, LOTIS-2 no permite estimar directamente la magnitud del efecto relativo frente a una alternativa terapéutica activa ni controlar completamente las diferencias pronósticas y de selección propias de comparaciones no concurrentes.

En cuanto a seguridad, los eventos adversos emergentes de grado 3 o superior más frecuentes fueron neutropenia en 26%, trombocitopenia en 18% y aumento de gamma-glutamiltransferasa en 17%. Se notificaron eventos adversos graves en 39% de los pacientes y ocho pacientes (6%) presentaron eventos emergentes del tratamiento con desenlace fatal; de acuerdo con la documentación, ninguno fue considerado relacionado con loncastuximab tesirina por los investigadores.

La evidencia de LOTIS-2 constituye la base principal de actividad para la monoterapia solicitada; su principal limitación regulatoria corresponde a la ausencia de un comparador concurrente y, por consiguiente, a la incertidumbre residual para establecer un balance beneficio-riesgo y su contextualización frente a alternativas terapéuticas.

Por lo anterior, la Sala recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional sobre la utilidad de loncastuximab tesirina en la indicación *"…como monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B de alto grado (LBAG), en recaída o refractario después de dos o más líneas de tratamiento sistémico"*, ya que

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

lo allegado corresponde a un estudio fase 2 sin comparador activo que es insuficiente para establecer adecuadamente un balance de eficacia, seguridad y calidad de vida.

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

3.1.2.5 COLUMVI® 1 mg/mL

Expediente :20302318
Radicado :20251054946
Fecha :06/03/2025
Interesado : ROCHE DIAGNOSTICS GMBH

Composición:

Una vial unidosis contiene:

- 2,5 mg de glofitamab en 2,5 mL a la concentración de 1 mg/mL
- 10 mg de glofitamab en 10 mL a la concentración de 1 mg/mL

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:

Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o resistente sin especificar (LDLBG s. e.) que no sean aptos para recibir un autotrasplante de precursores hematopoyéticos (ATPH).

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- IPP versión 5.0 allegado mediante radicado 20251054946
- Inserto versión 5.0 allegado mediante radicado 20251054946

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251054946, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para

glofitamab (Columvi®) concentrado para solución para infusión 1 mg/mL (vial por 2.5 mL y 10 mL); asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos y aprobación de inserto e información para prescribir versión 5.0, allegados mediante Radicado 20251054946, en la indicación *"Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o resistente sin especificar (LDLBG s. e.) que no sean aptos para recibir un autotrasplante de precursores hematopoyéticos (ATPH)".*

Los estudios farmacocinéticos evidenciaron una eliminación mediada por la unión a CD20, mientras que los estudios toxicológicos en macacos cangrejeros identificaron efectos relacionados principalmente con la liberación transitoria de citocinas y la depleción de linfocitos B, sin señales de toxicidad inesperadas.

En conjunto, la evidencia preclínica respalda el mecanismo de acción, la eficacia antitumoral y un perfil de seguridad manejable de glofitamab, proporcionando una base adecuada para su desarrollo clínico.

Como soportes clínicos para la indicación solicitada presenta 3 estudios (menciona que hay otros, pero dirigidos a indicaciones diferentes).
Estudio NCT03075696 (NP30179, *A Multicenter, Open-label, Phase I/II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Tolerability and Pharmacokinetics of Escalating Doses of Glofitamab (RO7082859) as a Single Agent and in Combination With Obinutuzumab Administered After a Fixed, Single Dose Pre-treatment of Obinutuzumab (Gazyva®/Gazyvaro™) in Patients With Relapsed/Refractory B-cell Non-hodgkin's Lymphoma)* de fase I (escalada y expansion de dosis), multicéntrico, abierto, no aleatorizado, que a la fecha de corte de datos (15 de junio de 2022) incluyó 508 pacientes con linfoma no Hodgkin de células B refractario o en recaída tras al menos una línea de tratamiento, de los cuales, 503 habían recibido al menos una dosis del fármaco en estudio (pretartamiento con dosis única de obinutuzumab o glofitamab). De ellos, 246 se incorporaron a las cohortes de aumento escalonado de la dosis (partes I y II) y 257 a la fase de ampliación de la dosis (parte III). Como esquema de tratamiento para la fase III del estudio se definió pretratamiento con dosis única de obinutuzumab 1.000 mg, seguido a los 7 días por administración de glofitamab en esquema de dosis ascendente de 2.5 a 10 y luego a 30mg cada 3 semanas. Para el análisis de eficacia se tuvieron en cuenta 155 pacientes con Linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) refractario o en recaída (R/R) tras 2 o más líneas de tratamiento ≥2 LTSP de las cohortes D2 (subc. 2) + D3 + D5 tratados con la dosis de glofitamab definida (2.5/10/30 mg c/3sem, hasta 12 ciclos. Se reporta que 38 pacientes (24.5 %) habían completado el tratamiento inicial, 109 (70.3 %) habían dejado de recibir el tratamiento inicial del estudio y 4 (2.6 %) seguían en tratamiento; en el 40% se obtuvo

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

respuesta completa según evaluación de comité independiente. En la cohorte D3 fue de 35.2% (IC95%: 26.2 a 45.0) que es estadísticamente superior al 20% de la cohorte histórica que se tomó como referencia. Como resultados de seguridad informa que los eventos adversos más frecuentes fueron síndrome de liberación de citoquinas (SLC), neutropenia, anemia y trombocitopenia; 48.7 % de los pacientes de la población de análisis principal de la seguridad presentaron evento adverso grave (EAG), el investigador consideró que 29.9% de los pacientes presentó EAG relacionado con el glofitamab; 63.6% de los pacientes presentaron EA grado mayor o igual a 3.

Estudio NCT04313608 (GO41943, *A Phase Ib, Open-Label, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Glofitamab or Mosunetuzumab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin in Patients With Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma and High-Grade Large B-Cell Lymphoma)* , de fase 1/2, abierto, no aleatorizado, con asignación secuencial, que incluyó 23 pacientes (17 en el brazo glofitamab + GemOx y 6 en el brazo mosunetuzumab + GemOx) con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) o linfoma de células B grandes de alto grado, refractarios o en recaída. Los pacientes fueron asignados para recibir obinutuzumab pretratamiento, seguido de hasta 8 ciclos de glofitamab + gemcitabina + oxaliplatino, y hasta 4 ciclos adicionales de glofitamab en monoterapia (ciclos de 21 días) (Glofit-GemOx) o hasta 8 ciclos de mosunetuzumab + gemcitabina + oxaliplatino (ciclos de 21 días) (Mosun-GemOx). Como resultados principales en los pacientes que recibieron glofitamab se informa que 8/16 presentaron síndrome de liberación de citocinas, 4/17 pacientes (23,5 %) presentaron infecciones e infestaciones grado 3 a 4 y uno grado 5 (5.9%); 12 pacientes (70,6 %) fallecieron; 10 pacientes (58,8 %) a causa de la progresión del cáncer. Un paciente falleció por sepsis el día 252 del estudio después de haber abandonado el tratamiento del estudio debido a la progresión del cáncer. Un paciente no tratado con glofitamab falleció a causa de un EA de sepsis neutropénica. En relación con resultados secundarios de eficacia se informa que 23.5% (IC95% 6.8–49.9) presentaron respuesta completa según Lugano 2014 en el grupo glofit-GemOx vs 50.0% (IC95% 11.8–88.2) en el grupo mosun-GemOx; tasa de respuesta objetiva 35.3% vs 50.0%.

Como soporte clínico principal presenta al estudio en curso NCT04408638 (GO41944, STARGLO, *A Phase III, Open-Label, Multicenter, Randomized Study Evaluating the Efficacy and Safety of Glofitamab in Combination With Gemcitabine Plus Oxaliplatin Versus Rituximab in Combination With Gemcitabine and Oxaliplatin in Patients With Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma)* de fase 3, aleatorizado, abierto, multicéntrico, que incluyó 274 pacientes con DLBCL refractario o en recaída, ineligibles para trasplante, 183 de los cuales fueron asignados para recibir gemcitabina 1000 mg/m² + oxaliplatino 100 mg/m² + glofitamab (escalado hasta 30

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

mg) por 8 ciclos más hasta 4 ciclos de monoterapia glofitamab (Glofit-GemOx) y 91 para recibir gemcitabina + oxaliplatino + rituximab 375 mg/m² por 8 ciclos (R-GemOx); la evaluación de respuestas fue realizada por un comité independiente enmascarado. Como resultados principales se reporta que a la fecha de corte 29-mar-2023, con mediana de seguimiento de 11.3 meses: mediana de sobrevida global (SG) no estimable para el grupo Glofit-GemOx vs 9.0 meses; HR 0.59 (95% CI 0.40–0.89); p=0.011. Análisis actualizado (corte 16-feb-2024, mediana seguimiento 20.7 meses): mediana OS 25.5 meses (18.3–NE) con Glofit-GemOx vs 12.9 meses (7.9–18.5) con R-GemOx; HR 0.62 (0.43–0.88) p = 0,006366. La mediana de la duración del tratamiento fue significativamente diferente en los dos grupos (Glofit-GemOx: 218 días frente a R-GemOx: 64 días), debido principalmente a que el número de abandonos por progresión del cáncer fue mayor en el grupo de R-GemOx. En relación con la seguridad informa que todos los pacientes del grupo de Glofit-GemOx (172/172: 100,0 %) presentaron al menos un EA y vs 84/88 (95,5 %) del grupo de R-GemOx; 76/172 pacientes (44,2 %) presentaron SLC en grupo de Glofit-GemOx vs en ninguno en el grupo de R-GemOx. Se notificaron EA mortales en 12/172 pacientes (7,0 %) del grupo de Glofit-GemOx vs 4/88 (4,5 %) en el grupo de R-GemOx; 36/172 pacientes (20,9 %) del grupo de Glofit-GemOx fueron retirados de tratamiento por EA vs 11/88 pacientes (12,5 %) del grupo de R-GemOx 11/88 (12,5 %); 102/172 pacientes: 59,3 % notificaron EA neurológicos grupo de Glofit-GemOx vs 35/88 pacientes: 39,8 %).

La Sala considera que la evidencia de moderada certeza (un estudio clínico abierto) sugiere que la administración de glofitamab en combinación con gemcitabina y oxaliplatino en comparación con rituximab más gemcitabina y oxaliplatino a pacientes adultos con linfoma difuso de linfocitos B grandes recidivante o resistente sin especificar (LDLBG s. e.) que no sean aptos para recibir un autotrasplante de precursores hematopoyéticos (ATPH) produce un efecto en sobrevida global, sin información sobre efecto en calidad de vida, moderada certeza de un perfil de seguridad importante (síndrome de liberación de citoquinas e infecciones frecuentes) y baja certeza en relación con eventos adversos de baja frecuencia y a más largo plazo (un estudio con limitado tamaño de muestra y tiempo de seguimiento), información que permite establecer un balance beneficio riesgo.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Una vial unidosis contiene:

- **2,5 mg de glofitamab en 2,5 mL a la concentración de 1 mg/mL**
- **10 mg de glofitamab en 10 mL a la concentración de 1 mg/mL**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión.

Indicaciones:
Glofitamab (Columvi®), en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma difuso de células B grandes (LDCBG) recidivante o refractario, no candidatos a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH), tras al menos una línea previa de tratamiento.

Dosificación y Grupo etario:
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Instrucciones generales
La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el médico prescriptor.

El tratamiento con Columvi solo debe administrarse bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer y que tenga acceso al apoyo médico adecuado para tratar reacciones intensas asociadas al síndrome deliberación de citocinas (SLC). Antes de la infusión de Columvi en los ciclos 1 y 2, se debe disponer de al menos 1 dosis de tocilizumab para usarla si se produjera un SLC. Además, debe estar garantizado el acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas siguientes al uso de la dosis anterior de tocilizumab. Véase el apartado *Advertencias y precauciones generales*

Pretratamiento con obinutuzumab
Todos los pacientes deben recibir una dosis única de 1000 mg de obinutuzumab en el día 1 del ciclo 1 (7 días antes de iniciar el tratamiento con Columvi); véanse la Tabla 2 y el epígrafe Dosis diferidas u omitidas. Esto es necesario para reducir los linfocitos B circulantes y del tejido linfático y, en consecuencia, disminuir el riesgo de SLC.
El obinutuzumab debe administrarse en una infusión intravenosa (i.v.) a una velocidad de 50 mg/h. La velocidad de infusión puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Consúltese la ficha técnica del obinutuzumab para obtener información completa sobre la premedicación, la preparación, la administración y el tratamiento de las reacciones adversas del obinutuzumab.

Premedicación y medicación profiláctica
Profilaxis del síndrome de liberación de citocinas

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Columvi debe administrarse a pacientes bien hidratados. En la tabla se presenta un resumen de la premedicación para reducir el riesgo de SLC: Véase el apartado *Advertencias y precauciones*

Tabla 1 Premedicación antes de la infusión de Columvi para reducir el riesgo de síndrome de liberación de citocinas

Ciclo de tratamiento (día)	Pacientes que necesitan premedicación	Premedicación	Administración
Ciclo 1 (día 8, día 15); Ciclo 2 (día 1); Ciclo 3 (día 1)	Todos los pacientes	20 mg de dexametasona intravenosa[a]	Debe finalizar al menos 1 hora antes de la infusión de Columvi.
		Analgésico/ antipirético por vía oral[b]	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Columvi.
		Antihistamínico[c]	
Todas las infusiones posteriores	Todos los pacientes	Analgésico/ antipirético por vía oral[b]	Al menos 30 minutos antes de la infusión de Columvi.
		Antihistamínico[c]	
	Pacientes que presentaron un SLC con una dosis previa	20 mg de dexametasona intravenosa	Debe finalizar al menos 1 hora antes de la infusión de Columvi.

a. **Si el paciente tiene intolerancia a la dexametasona o no se dispone de dexametasona, administrar 100 mg de prednisona/prednisolona u 80 mg de metilprednisolona.**
b. **Por ejemplo, 1000 mg de paracetamol.**
c. **Por ejemplo, 50 mg de difenhidramina.**

Profilaxis del citomegalovirus
Se considerará la profilaxis de la infección por citomegalovirus (CMV) en pacientes con mayor riesgo (ver sección *Descripción de reacciones adversas seleccionadas).*

<u>Posología recomendada:</u>
La administración de Columvi comienza con un esquema de administración de dosis crecientes (diseñado para reducir el riesgo de SLC) hasta llegar a la dosis recomendada de 30 mg.

Esquema de administración de dosis crecientes de Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino

Columvi se debe administrar en infusión intravenosa con un esquema de administración de dosis crecientes hasta alcanzar la dosis recomendada de 30 mg, una vez finalizado el pretratamiento con obinutuzumab el día 1 del ciclo 1. Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino se administra en los ciclos 1-8 y Columvi en monoterapia se administra en los ciclos 9-12. Cada ciclo es de 21 días.

Tabla 2 Esquema de administración de dosis crecientes de Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino en pacientes con LDLBG recidivante o resistente

Ciclo de tratamiento, día[a]		Dosis de Columvi (duración de la infusión)	Dosis de gemcitabina	Dosis de oxaliplatino
Ciclo 1 (pretratamiento y dosis crecientes)	Día 1	Pretratamiento con obinutuzumab 1000 mgb		
	Día 2	---	1000 mg/m^2 [c]	100 mg/m^2 [c]
	Día 8	2,5 mg (4 horas) [d]	--	--
	Día 15	10 mg (4 horas) [d]	--	--
Ciclo 2	Día 1	30 mg (4 horas)[d,e]	1000 mg/m^2 [e]	100 mg/m^2 [e]
Ciclo 3 a 8	Día 1	30 mg (2 horas)[e,f]	1000 mg/m^2 [e]	100 mg/m^2 [e]
Ciclo 9 a 12	Día 1	30 mg (2 horas)[f]	n.p.	n.p.

N/A = No aplica.

a. Cada ciclo de tratamiento es de 21 días.
b. Véase Pretratamiento con obinutuzumab, descrito antes.
c. Ciclo 1: la gemcitabina y el oxaliplatino se pueden administrar en cualquier orden.
d. En los pacientes que presenten SLC con la dosis previa de Columvi, la duración de la infusión puede ampliarse hasta 8 horas.
e. Ciclos 2-8: La administración de Columvi, gemcitabina y oxaliplatino puede tener lugar en cualquier orden. La gemcitabina y el oxaliplatino pueden administrarse los días 1 o 2.
f. El tiempo de infusión puede reducirse a 2 horas a criterio del médico responsable del tratamiento, si la infusión anterior se toleró bien. Si el paciente presentó SLC con la dosis previa, la duración de la infusión debe mantenerse en 4 horas

Vigilancia después de la infusión

- **Cuando se administre Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, se**

debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de un posible SLC durante y después de finalizar la infusión de la primera dosis de Columvi (2,5 mg el día 8 del ciclo 1) durante un total combinado de 8 horas.

Se debe vigilar a los pacientes que hayan presentado un SLC de grado ≥2 en la infusión previa hasta finalizar la infusión actual. Véase la Tabla 3.

Se debe vigilar a todos los pacientes por si presentan signos y síntomas de SLC o toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (SNACI), tras la administración de Columvi. Se debe asesorar a todos los pacientes respecto al riesgo de presentar un SLC o toxicidad neurológica, incluido el SNACI, y sus signos y síntomas, y recomendarles que contacten de inmediato con el profesional sanitario que les atiende si presentan signos y síntomas de SLC o toxicidad neurológica, incluido el SNACI, en cualquier momento.

Duración del tratamiento

Se recomienda el tratamiento con Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino durante 8 ciclos, seguido de 4 ciclos de Columvi en monoterapia hasta un máximo de 12 ciclos de Columvi en total o hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad incontrolable, lo que ocurra antes.

Dosis diferidas u omitidas

Durante la administración de dosis crecientes (administración semanal):

- **Tras el pretratamiento con obinutuzumab, si la dosis de 2,5 mg de Columvi se retrasa más de 1 semana, se debe repetir el pretratamiento con obinutuzumab.**
- **Tras administrar la dosis de 2,5 mg o de 10 mg de Columvi, si hay un periodo sin tratamiento con Columvi de 2-6 semanas, se debe repetir la última dosis tolerada de Columvi y después reanudar el esquema de administración de dosis crecientes previsto.**
- **Tras administrar la dosis de 2,5 mg o de 10 mg de Columvi, si hay un periodo sin tratamiento con Columvi superior a 6 semanas, se debe repetir el pretratamiento con obinutuzumab y el esquema de administración de dosis crecientes de Columvi (véase el ciclo 1 en la Tabla 2).**

Después del ciclo 2 (dosis de 30 mg):

- **Si hay un periodo sin tratamiento con Columvi superior a 6 semanas entre ciclos, se debe repetir el pretratamiento con obinutuzumab y el esquema de administración de dosis crecientes de Columvi (véase el ciclo 1 en la Tabla 2) y después reanudar el ciclo de tratamiento previsto (dosis de 30 mg).**

Preparación y administración de Columvi

Preparación

Antes de la administración i.v., un profesional sanitario debe diluir Columvi usando una técnica aséptica. Véase el apartado *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación.*

Administración

- **Columvi debe administrarse en infusión i.v. a través de una línea de infusión reservada para tal fin.**
- **No se debe administrar Columvi en inyección i.v. lenta o rápida (en embolada).**
- **No se debe mezclar Columvi con otros fármacos.**

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Columvi

Tratamiento del síndrome de liberación de citocinas

Se debe identificar el SLC basándose en su presentación clínica. Se debe evaluar a los pacientes en busca de otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión, como infecciones o sepsis. Si se sospecha un SLC, se debe tratar según las recomendaciones de tratamiento basadas en la clasificación de consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy [ASTCT] que se presenta en la Tabla 3

Tabla 3 Clasificación del SLC y orientación para el tratamiento del SLC de la ASTCT

Grado[a]	Tratamiento del SLC	Para la siguiente infusión programada de Columvi
Grado 1 Fiebre (temperatura ≥38 °C)	Si se produce un SLC durante la infusión: • Interrumpir la infusión y tratar los síntomas. • Cuando los síntomas se resuelvan, reiniciar la infusión a una velocidad menor. • Si los síntomas reaparecen, suspender definitivamente la infusión actual.	• Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la infusión siguiente. • Considerar una velocidad de infusión menor[b].

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

	Si se produce un SLC después de la infusión: • **Tratar los síntomas.** **Si el SLC se mantiene durante >48 horas después del tratamiento sintomático:** • **Considerar los corticoesteroides[c].** • **Considerar el tocilizumab[d].**	
Grado 2 **Fiebre (temperatura ≥38 °C), o hipotensión que no requiera vasopresores o hipoxia que requiera la administración de oxígeno a bajo flujo mediante cánula nasal u oxígeno indirecto**	**Si se produce un SLC durante la infusión:** • **Suspender la infusión actual y tratar los síntomas.** • **Administrar corticoesteroides[c].** • **Considerar el tocilizumab[d].** **Si se produce un SLC después de la infusión:** • **Tratar los síntomas.** • **Administrar corticoesteroides[c].** • **Considerar el tocilizumab[d].**	• **Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la infusión siguiente.** • **Considerar una velocidad de infusión menor[b].** • **Vigilar a los pacientes después de la infusión.**
Para el SLC de grado 2: Uso de tocilizumab **No administrar más de 3 dosis de tocilizumab[d] en un periodo de 6 semanas.** **Si no se usó previamente tocilizumab o si se usó 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:** • **Administrar la primera dosis de tocilizumab[d].** • **Si no hay mejoría en un plazo de 8 horas, administrar la segunda dosis de tocilizumab[d].** • **Después de administrar 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitocínico alternativo, un tratamiento inmunosupresor alternativo o ambos.** **Si se han usado 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:** • **Administrar solo 1 dosis de tocilizumab.** • **Si no hay mejoría en un plazo de 8 horas, considerar un tratamiento anticitocínico alternativo, un tratamiento inmunosupresor alternativo o ambos.**		

Grado 3 **Fiebre (temperatura ≥38 °C), o hipotensión que requiera un vasopresor (con o sin vasopresina) o hipoxia que requiera la administración de oxígeno a alto flujo mediante cánula nasal, mascarilla, mascarilla con reservorio o mascarilla de tipo Venturi**	**Si se produce un SLC durante la infusión:** • **Suspender la infusión actual y tratar los síntomas.** • **Administrar corticoesteroides[c].** • **Administrar tocilizumab[d].** **Si se produce un SLC después de la infusión:** • **Tratar los síntomas.** • **Administrar corticoesteroides[c].** • **Administrar tocilizumab[d].**	• **Asegurarse de que los síntomas se hayan resuelto durante al menos 72 horas antes de la infusión siguiente.** • **Considerar una velocidad de infusión menor[b].** • **Vigilar a los pacientes después de la infusión.** • **Si se vuelve a producir un SLC de grado ≥3 en la siguiente infusión, se debe detener la infusión de inmediato y retirar permanentemente Columvi.**
Grado 4 **Fiebre (temperatura ≥38 °C), o hipotensión que requiera varios vasopresores (excluida la vasopresina) o hipoxia que requiera la administración de oxígeno mediante presión positiva (por ejemplo, presión positiva continua en las vías respiratorias [CPAP], presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias [BiPAP], intubación y ventilación mecánica)**	**Si se produce un SLC durante la infusión o después:** • **Retirar permanentemente el tratamiento con Columvi y tratar los síntomas.** • **Administrar corticoesteroides[c].** • **Administrar tocilizumab[d].**	

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Para el SLC de grado 3 y grado 4: Uso de tocilizumab **No administrar más de 3 dosis de tocilizumab[d] en un periodo de 6 semanas.** **Si no se usó previamente tocilizumab o si se usó 1 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:** • **Administrar la primera dosis de tocilizumab[d].**
• **Si no hay mejoría en un plazo de 8 horas o si el SLC progresa rápidamente, administrar la segunda dosis de tocilizumab[d].** • **Después de administrar 2 dosis de tocilizumab, considerar un tratamiento anticitocínico alternativo, un tratamiento inmunosupresor alternativo o ambos.** **Si se han usado 2 dosis de tocilizumab en las 6 últimas semanas:** • **Administrar solo 1 dosis de tocilizumab.** • **Si no hay mejoría en un plazo de 8 horas o si el SLC progresa rápidamente, considerar un tratamiento anticitocínico alternativo, un tratamiento inmunosupresor alternativo o ambos.**

a **Criterios de la clasificación de consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).**

b **La duración de la infusión puede ampliarse hasta las 8 horas, si fuera adecuado para ese ciclo (véase la Tabla 1).**

c **Corticoesteroides (por ejemplo, 10 mg de dexametasona i.v., 100 mg de prednisolona i.v., 1-2 mg/kg de metilprednisolona i.v. al día, o su equivalente).**

d **Tocilizumab en dosis de 8 mg/kg i.v. (sin superar los 800 mg).**

<u>Manejo de la toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (SNACI)</u>

La toxicidad neurológica, incluido el SNACI, debe identificarse en función de las manifestaciones clínicas. Ante el primer signo de toxicidad neurológica, incluido el SNACI, y en función del tipo y la intensidad de dicha toxicidad neurológica, se debe considerar tratamiento de apoyo, evaluación de neurología y suspensión de la administración de Columvi según la Tabla 4. Se deben descartar otras causas de síntomas neurológicos. Si se sospecha un SNACI, se debe manejar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 4

Tabla 4 Directrices sobre el manejo de la toxicidad neurológica [a], incluido el SNACI [b]

Grado [a,b]	Medidas
Grado 1	• **Continuar con Columvi y vigilar los síntomas de toxicidad neurológica.** • **Si el SNACI es de grado 1,[b] considerar una dosis única de 10 mg de dexametasona, si no se están tomando otros corticoesteroides.**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Grado 2	• **Suspender la administración de Columvi hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a un grado 1 o a la situación inicial.[c,d]** • **Proporcionar tratamiento de apoyo y considerar una consulta y una evaluación neurológicas.** • **Si el SNACI es de grado 2,[b] tratar con 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 12 horas, si no se están tomando otros corticoesteroides, hasta la mejoría a un grado 1, y luego retirar gradualmente.**
Grado 3	• **Suspender la administración de Columvi hasta que los síntomas de toxicidad neurológica mejoren a un grado 1 o a la situación inicial durante al menos 7 días.[d,e]** • **En caso de eventos neurológicos de grado 3 que duren más de 7 días, considerar la suspensión permanente de Columvi.** • **Proporcionar tratamiento de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos, y considerar una consulta y una evaluación neurológicas.** • **Si el SNACI es de grado 3,[b] tratar con 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no se están tomando otros corticoesteroides, hasta la mejoría a un grado 1, y luego retirar gradualmente. Considerar la posibilidad de medicación anticonvulsiva no sedante para la profilaxis de las convulsiones hasta la resolución del SNACI. Usar medicamentos anticonvulsivos para el manejo de las convulsiones según sea necesario.**
Grado 4	• **Suspender definitivamente la administración de Columvi.** • **Proporcionar tratamiento de apoyo, que puede incluir cuidados intensivos, y considerar una consulta y una evaluación neurológicas.** • **Si el SNACI es de grado 4,[b] tratar con 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas, si no se están tomando otros corticoesteroides, hasta la mejoría a un grado 1, y luego retirar gradualmente. Considerar la posibilidad de medicación anticonvulsiva no sedante para la profilaxis de las convulsiones hasta la resolución del SNACI. Usar medicamentos anticonvulsivos para el manejo de las convulsiones según sea necesario.**

a. Grado de toxicidad neurológica según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE), versión 4.03.

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

b. **Criterios de la clasificación de consenso de la American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT).**
c. **Considerar el tipo de toxicidad neurológica antes de decidir que se suspende la administración de Columvi.**
d. **Consultar el apartado de Dosis diferidas u omitidas para obtener orientación sobre el reinicio de la administración de Columvi después del retraso de la dosis.**
e. **Evaluar la relación beneficio/riesgo antes de reanudar el tratamiento con Columvi.**

Uso en pediatría
No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Columvi en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría
No es necesario ajustar la dosis de Columvi en pacientes ≥65 años. (Véanse los apartados 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Disfunción renal
No es necesario ajustar la dosis de Columvi en pacientes con disfunción renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [ClCr] de 30 a <90 ml/min). No se ha estudiado Columvi en pacientes con disfunción renal grave. (Véanse los apartados 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Disfunción hepática
No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción hepática leve (bilirrubina total > límite superior de la normalidad [LSN] a ≤1,5 × LSN o aspartato-transaminasa [AST] > LSN). No se han realizado estudios específicos de Columvi en pacientes con disfunción hepática moderada o grave. (Véanse los apartados 2.5 Uso en poblaciones especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales).

Contraindicaciones:

Columvi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al glofitamab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del producto administrado en la historia clínica del paciente.

Síndrome de liberación de citocinas

Se han notificado casos de SLC, incluidas reacciones potencialmente mortales, en pacientes que recibían Columvi.

Las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron: pirexia, taquicardia, hipotensión, escalofríos e hipoxia. Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del SLC. Para reducir la aparición del SLC, se debe tratar a los pacientes con obinutuzumab, 7 días antes de comenzar la administración de Columvi, y premedicarlos con un antipirético, un antihistamínico y un glucocorticoide.

Para reducir la aparición del SLC, se debe tratar a los pacientes con obinutuzumab, 7 días antes de comenzar la administración de Columvi, y premedicarlos con un antipirético, un antihistamínico y un glucocorticoide.

Antes de la infusión de Columvi en los ciclos 1 y 2, se debe disponer de al menos 1 dosis de tocilizumab para usarla si se produjera un SLC. Además, debe estar garantizado el acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas siguientes al uso de la dosis anterior de tocilizumab. Cuando se administre Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, se debe vigilar a los pacientes durante todas las infusiones de Columvi y durante un total combinado de 8 horas durante y después de finalizar la primera infusión.

Cuando se administre Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino, se debe vigilar a los pacientes durante todas las infusiones de Columvi y durante un total combinado de 8 horas durante y después de finalizar la primera infusión.

El médico prescriptor debe indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si en cualquier momento aparecieran signos o síntomas de un SLC. Se debe evaluar a los pacientes en busca de otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión, como infecciones o sepsis.

Se debe evaluar a los pacientes en busca de otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión, como infecciones o sepsis. El SLC se debe tratar en función de la presentación clínica en el paciente y conforme a la orientación para el tratamiento del SLC que se proporciona en la tabla 3: Clasificación del SLC y orientación para el tratamiento del SLC de la ASTCT.

Toxicidad neurológica, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (SNACI)
Se ha notificado toxicidad neurológica, incluido el SNACI, en pacientes que recibieron Columvi, incluidas reacciones graves y mortales. Las manifestaciones del

SNACI consistieron en somnolencia, trastorno cognitivo, estado confusional, delirio y desorientación. La mayoría de los casos de SNACI se produjeron durante el ciclo 1 del tratamiento con Columvi; sin embargo, algunos eventos se produjeron en ciclos posteriores. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluido el SNACI, tras la administración de Columvi. El médico prescriptor debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de un SLC.

Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluido el SNACI, tras la administración de Columvi. El médico prescriptor debe indicar a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de un SLC.

Ante los primeros signos o síntomas de un SNACI, se deben seguir las directrices sobre el manejo del SNACI que se facilitan en la Tabla 4: Directrices sobre el manejo de la toxicidad neurológica [a], incluido el SNACI. El tratamiento con Columvi se debe interrumpir o suspender según se recomiende.

Infecciones graves
En pacientes tratados con Columvi se han registrado infecciones graves (como sepsis y neumonía) (véase el apartado 2.6.1 Descripción de determinadas reacciones adversas). No se debe administrar Columvi a pacientes con una infección activa. Es necesario actuar con precaución cuando se considere el uso de Columvi en pacientes con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, pacientes con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a las infecciones, o pacientes que hayan recibido previamente un tratamiento inmunosupresor significativo. Se debe vigilar a los pacientes antes del tratamiento con Columvi y durante dicho tratamiento para detectar la aparición de posibles infecciones bacterianas o micóticas, o de infecciones víricas nuevas o reactivadas, y tratarlos convenientemente.

En presencia de una infección activa, se debe suspender temporalmente el tratamiento con Columvi hasta que se haya resuelto la infección. Se debe indicar a los pacientes que busquen asesoramiento médico si presentan signos y síntomas indicativos de una infección.

Se han notificado casos de neutropenia febril durante el tratamiento con Columvi. Los pacientes con neutropenia febril deben ser evaluados para detectar infecciones y recibir tratamiento sin demora.

Exacerbación tumoral

Se han notificado casos de exacerbación tumoral en pacientes que recibían Columvi. La exacerbación tumoral se manifiesta por dolor e hinchazón localizados. En consonancia con el mecanismo de acción de Columvi, es probable que la exacerbación tumoral se deba a la afluencia de linfocitos T a las zonas tumorales después de administrar Columvi y puede parecerse a la progresión del cáncer. La exacerbación tumoral no implica el fracaso terapéutico ni representa la progresión tumoral. No se han encontrado factores de riesgo de exacerbación tumoral específicos; no obstante, existe un riesgo elevado de afectación y morbilidad debido al efecto de masa secundario a la exacerbación tumoral en pacientes con tumores con gran masa ubicados muy cerca de las vías respiratorias o de un órgano vital. Se recomienda el seguimiento y la evaluación en busca de exacerbaciones tumorales en zonas anatómicas clave en los pacientes tratados con Columvi, así como su tratamiento según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Síndrome de lisis tumoral
Se han notificado casos de síndrome de lisis tumoral (SLT) en pacientes tratados con Columvi. Los pacientes con una gran masa tumoral, tumores de proliferación rápida, disfunción renal o deshidratación tienen mayor riesgo de presentar un SLT. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes mediante las pruebas clínicas y de laboratorio apropiadas para determinar el estado electrolítico, la hidratación y la función renal. Antes de la infusión de Columvi se deben considerar las medidas profilácticas apropiadas con antihiperuricémicos (por ejemplo, alopurinol o rasburicasa) y la hidratación adecuada. El tratamiento del SLT puede incluir hidratación intensiva, corrección de las alteraciones electrolíticas, tratamiento antihiperuricémico y tratamiento sintomático.

Interacciones:

No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas. No se prevén interacciones farmacológicas con Columvi a través de las enzimas del citocromo P450 (CYP450), otras enzimas metabolizadoras o transportadores. Se utilizó un modelo farmacocinético de base fisiológica para estimar la magnitud de posibles interacciones farmacológicas causadas por el aumento transitorio inducido por el glofitamab de la concentración de interleucina 6 (IL-6), que puede influir en la actividad del CYP. Con este modelo se demostró que la magnitud del efecto supresor del aumento transitorio de la IL-6 sobre las actividades del CYP es <50 %. Además, se prevé que las variaciones en la exposición a sustratos del CYP3A4, CYP1A2 y CYP2C9 sean ≤2 veces. El mayor riesgo de interacciones farmacológicas se produce durante el periodo de 1 semana posterior a cada una de las 2 primeras dosis de Columvi (es decir, los días 8 y 15 del ciclo 1) en pacientes que reciben sustratos concomitantes del CYP450, en particular los que tienen un índice terapéutico

estrecho (por ejemplo, warfarina, ciclosporina). Al iniciar el tratamiento con Columvi, se debe considerar la posibilidad de realizar un seguimiento estrecho de los pacientes tratados con sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo:
Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras reciban tratamiento con Columvi. No hay datos disponibles sobre el uso de Columvi en mujeres embarazadas. El glofitamab es una inmunoglobulina G (IgG). La IgG atraviesa la barrera placentaria. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, es probable que el glofitamab cause una disminución de los linfocitos B fetales cuando se administra a mujeres embarazadas. Se debe advertir a las pacientes que estén recibiendo Columvi de la posibilidad de daño para el feto. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto:
No se ha determinado la seguridad del uso de Columvi durante el parto.

Lactancia:
No se sabe si el glofitamab se excreta en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos del glofitamab en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Es sabido que la IgG humana está presente en la leche humana. No se sabe si es posible que el glofitamab se absorba ni si el lactante amamantado podría presentar reacciones adversas. Se debe advertir a las mujeres que interrumpan la lactancia natural durante el tratamiento con Columvi y durante los 2 meses posteriores a la última dosis de Columvi.

Fertilidad:
No se han realizado estudios de la fecundidad en animales para evaluar el efecto de Columvi.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:
La influencia de Columvi sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes con síntomas de toxicidad neurológica, incluido el SNACI, o de SLC (pirexia, taquicardia, hipotensión, escalofríos, hipoxia) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se hayan resuelto los síntomas.

Reacciones adversas:

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Resumen del perfil de seguridad:

En el programa de desarrollo clínico de Columvi, aproximadamente 1530 pacientes con linfoma no hodgkin (LNH) recidivante o resistente han recibido Columvi. Las reacciones adversas que se describen a continuación se identificaron en estudios clínicos en pacientes con LDLBG recidivante o resistentetratados con Columvi en la dosis recomendada en monoterapia (N = 145) o en combinación con gemcitabina y oxaliplatino (N = 172).

Resumen de reacciones adversas:

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos se enumeran según la categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC). La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes con LDLBG recidivante o resistentes tratados con Columvi en monoterapia

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (SOC) Reacción adversa	Columvi = 1454		
	Todos los grados (categoría de frecuencia)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del sistema inmunológico			
Síndrome de liberación de citocinas[a]	Muy frecuente	67.6	4.1
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia[b]	Muy frecuente	40.0	29.0
Anemia[c]	Muy frecuente	30.3	7.6
Trombocitopenia[d]	Muy frecuente	24.1	6.9
Linfopenia[e]	Frecuente	4.8	4.8
Neutropenia febril[f]	Frecuente	3.4	3.4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	Muy frecuente	15.9	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipofosfatemia	Muy frecuente	18.6	6.2

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Hipomagnesemia	**Muy frecuente**	**15.2**	**0**
Hipocalcemia	**Muy frecuente**	**12.4**	**0**
Hipopotasemia	**Muy frecuente**	**10.3**	**0.7**
Hiponatremia	**Frecuente**	**8.3**	**1.4**
Síndrome de lisis tumoral	**Frecuente**	**1.4**	**1.4**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupcion[g]	**Muy frecuente**	**20.0**	**1.4**
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	**Muy frecuente**	**14,5**	**0**
Diarrea	**Muy frecuente**	**13,8**	**0**
Náuseas	**Muy frecuente 10,3**	**10,3**	**0**
Hemorragia gastrointestinal[h]	**Frecuente**	**2,8**	**2.8**
Vómitos	**Frecuente**	**4,1**	**0**
Colitis	**Poco frecuente**	**0.7**	**0.7**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Exacerbación tumoral	**Muy frecuente**	**11.7**	**2.8**
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	**Muy frecuente**	**10,3**	**0**
Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoiefectoras [a,q]	**Frecuente**	**4,8**	**0,7***
Somnolencia	**Frecuente**	**4,8**	**0,7***
Temblor	**Frecuente**	**1,4**	**0,7**
Mielitisi	**Poco frecuente**	**1,4**	**0**
Cefalea	**Muy frecuente**	**10,3**	**0**
Infecciones e infestaciones			
Infecciones víricas[j]	**Muy frecuente**	**11,0**	**3,4***
Infecciones bacterianas[k]	**Frecuente**	**6,2**	**1,4**
Infecciones respiratorias de vías altas[l]	**Frecuente**	**5,5**	**0**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Sepsis[m]	**Frecuente**	**4,1**	**2,8***
Infecciones respiratorias de vías bajas[n]	**Frecuente**	**2,1**	**0**
Neumonía	**Frecuente**	**4,1**	**0,7**
Infección urinaria[o]	**Frecuente**	**2,8**	**0,7**
Micosis[p]	**Frecuente**	**1,4**	**0**
Exploraciones complementarias			
Alanina-transaminasa aumentada	**Frecuente**	**9,0**	**2,8**
Aspartato-transaminasa aumentada	**Frecuente**	**8,3**	**2,8**
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	**Frecuente**	**9,0**	**1,4**
γ-glutamiltransferasa aumentada	**Frecuente**	**6,9**	**2,8**
Bilirrubina en sangre aumentada	**Frecuente**	**4,1**	**0,7**
Enzima hepática aumentada	**Frecuente**	**1,4**	**1,4**
Trastornos psiquiátricos			
Estado confusional	**Frecuente**	**1,4**	**0**

*** Las reacciones de grado 5 notificadas fueron: covid-19 (2,1 %), sepsis (1,4 %), neumonía por covid-19 (1,4 %) y delirio (0,7 %),**

a. Según la clasificación de consenso de la ASTCT
b. Incluye los términos de neutropenia y cifra de neutrófilos disminuida,
c. Incluye los términos de anemia y hemoglobina disminuida,
d. Incluye los términos de trombocitopenia y cifra de plaquetas disminuida,
e. Incluye los términos de linfopenia y cifra de linfocitos disminuida,
f. Incluye los términos de neutropenia febril e infección neutropénica,
g. Incluye los términos de erupción, erupción pruriginosa, erupción maculopapulosa, dermatitis, dermatitis acneiforme, dermatitis exfoliativa, eritema, eritema palmar, prurito y erupción eritematosa.
h. Incluye los términos de hemorragia gastrointestinal, hemorragia del intestino grueso y hemorragia gástrica,
i. La mielitis se produjo concomitantemente con el SLC,
j. Incluye los términos de covid-19, neumonía por covid-19, herpes zóster, gripe y herpes zóster oftálmico.
k. Incluye los términos de infección de dispositivo vascular, infección por Campylobacter, infección bacteriana de las vías biliares, infección bacteriana urinaria, infección por Clostridium difficile, infección por Escherichia y peritonitis.
l. Incluye los términos de infección respiratoria de vías altas, sinusitis, nasofaringitis, sinusitis crónica y rinitis.
m. Incluye los términos de sepsis y choque séptico,

n. Incluye los términos de infección respiratoria de vías bajas y bronquitis,
o. Incluye los términos de infección urinaria e infección urinaria por Escherichia,
p. Incluye el término de candidiasis esofágica y candidiasis oral.
q. Incluye somnolencia, trastorno cognitivo, estado confusional, delirio y desorientación.

Tabla 6: Reacciones adversas en pacientes con LDLBG recidivante o resistentes tratados con Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino

Categoría SOC Reacción adversa a la medicación	Columvi+GemOx n = 172		
	Todos los grados (categoría de frecuencia)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos del sistema inmunológico			
Síndrome de liberación de citocinas[a]	Muy frecuente	44.2	2.3
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia[b]	Muy frecuente	50.0	26.7
Neutropenia[c]	Muy frecuente	44.2	35.5
Anemia	Muy frecuente	41.3	16.9
Linfopenia[d]	Frecuente	24.4	12.2
Neutropenia febril	Frecuente	2.9	2.9
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	Muy frecuente	41.3	0.6
Diarrea	Muy frecuente	34.9	3.5
Vómitos	Muy frecuente	23.8	0.6
Dolor abdominal[e]	Muy frecuente	18.6	2.3
Estreñimiento	Muy frecuente	18.6	0
Colitis	Frecuente	2.3	1.2
Pancreatitis[g]	Frecuente	1.7	1.2
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatia periferica[h]	Muy frecuente	32.7	1.2
Cefalea	Frecuente	8.7	0
SNACI	Frecuente	2.3	0.6
Temblor	Poco frecuente	0.6	0

Exploraciones complementarias			
Aspartato-transaminasa elevada	**Muy frecuente**	**34.3**	**3.5**
Alanina-transaminasa elevada	**Muy frecuente**		
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	**Muy frecuente**	**18.0**	**0.6**
γ-glutamiltransferasa elevada[j]	**Muy frecuente**	**15.1**	**2.3**
Aumento de la lactato-deshidrogenasa en sangre	**Muy frecuente**	**11,6**	**0**
Aumento de la bilirrubina en sangre[k]	**Frecuente**	**3.5**	**0**
Valores elevados de las enzimas hepáticas	**Poco frecuente**	**0.6**	**0**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupcion[l]	**Muy frecuente**	**23.7**	**0.6**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Pirexia	**Muy frecuente**	**24.4**	**0.6**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético [m]	**Muy frecuente**	**18.6**	**2.3**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	**Muy frecuente**	**18,6**	**2,9**
Hiponatremia	**Muy frecuente**	**11,0**	**0,6**
Hipomagnesemia	**Frecuente**	**7,6**	**0**
Hipocalcemia	**Frecuente**	**6,4**	**0,6**
Hipofosfatemia	**Frecuente**	**5,8**	**1,7**
Síndrome de lisis tumoral	**Frecuente**	**1,7**	**1,7**
Infecciones e infestaciones			
Covid-19*,[n]	**Muy frecuente**	**17,4**	**3,5**
Infecciones del tracto respiratorio*,[o]	**Muy frecuente**	**13,4**	**1,7**
Neumonía*,[p]	**Muy frecuente**	**12,8**	**5,2**
Infecciones por citomegalovirus[q]	**Frecuente**	**5,8**	**0,6**
Infecciones por virus del herpes[r]	**Frecuente**	**5,8**	**0,6**
Infección urinarias	**Frecuente**	**3,5**	**1,7**
Sepsis*,[t]	**Frecuente**	**2,9**	**2,3**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Infecciones por Candida [u]	**Frecuente**	**1,7**	**0**
Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*	**Poco frecuente**	**0,6**	**0,6**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)			
Exacerbación tumoral [v]	**Frecuente**	**2,3**	**2,3 0**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis*	**Frecuente**	**1.2**	**0**

*** Las reacciones de grado 5 notificadas incluyen covid-19 (1,7 %), neumonitis (1,2 %), choque séptico (0,6 %), neumonía (0,6 %) e infección respiratoria (0,6 %).**

a. Según la clasificación de consenso de la ASTCT.
b. Incluye trombocitopenia y cifra disminuida de plaquetas.
c. Incluye neutropenia y cifra disminuida de neutrófilos.
d. Incluye linfopenia y cifra disminuida de linfocitos.
e. Incluye dolor abdominal, molestias abdominales, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior y dolor gastrointestinal.
f. Incluye colitis, colitis isquémica y enterocolitis.
g. Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda.
h. Incluye neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, disestesia, parestesia, hipoestesia, neuropatía motora periférica y polineuropatía.
i. Incluye estado confusional, delirio y SNACI.
j. Incluye γ-glutamiltransferasa elevada y γ-glutamiltransferasa anormal.
k. Incluye bilirrubina elevada en sangre e hiperbilirrubinemia.
l. Incluye erupción, erupción pruriginosa, erupción maculopapulosa, eritema, prurito, erupción eritematosa, urticaria y eritema multiforme.
m. Incluye artralgia, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor óseo, mialgia, dolor de cuello, dolor en las extremidades, dolor torácico musculoesquelético y dolor torácico no cardiaco.
n. Incluye resultados positivos en las pruebas de covid-19, neumonía por covid-19 y SARS-CoV-2.
o. Incluye infección respiratoria de vías altas, infección respiratoria de vías bajas, infección respiratoria e infección respiratoria bacteriana.
p. Incluye neumonía, neumonía bacteriana y neumonía neumocócica.
q. Nueva aparición o reactivación. Incluye infección por citomegalovirus, prueba de citomegalovirus positiva, reactivación de la infección por citomegalovirus y viremia por citomegalovirus.
r. Nueva aparición o reactivación. Incluye infección por herpes zóster y por virus del herpes.
s. Incluye infección urinaria y urosepsis.
t. Incluye sepsis, sepsis estreptocócica, choque séptico y sepsis enterocócica.
u. Incluye candidiasis oral e infección por Candida.
v. Incluye exacerbación y dolor tumoral.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las descripciones siguientes recogen información sobre las reacciones adversas significativas de Columvi en monoterapia o en tratamiento combinado. Los detalles de las reacciones adversas significativas de Columvi cuando se administra en

combinación se presentan por separado si se observaron diferencias de trascendencia clínica respecto a la administración de Columvi en monoterapia.

<u>Síndrome de liberación de citocinas</u>
Columvi en monoterapia:
Se registraron casos de SLC de cualquier grado (según los criterios de la ASTCT) en el 67,6 % de pacientes que recibieron Columvi en monoterapia, SLC de grado 1 en el 50,3 % de pacientes, SLC de grado 2 en el 13,1 % de los pacientes, SLC de grado 3 en el 2,8 % de los pacientes y SLC de grado 4 en el 1,4 % de los pacientes. No hubo casos mortales de SLC. El SLC se resolvió en todos los pacientes salvo en uno. En un paciente se retiró definitivamente el tratamiento con Columvi debido a un SLC.

En los pacientes con SLC, las manifestaciones más frecuentes del SLC fueron: pirexia (99,0 %), taquicardia (25,5 %), hipotensión (23,5 %), escalofríos (14,3 %) e hipoxia (12,2 %). Los eventos de grado ≥3 asociados al SLC fueron: hipotensión (3,1 %), hipoxia (3,1 %), pirexia (2,0 %) y taquicardia (2,0 %).

Se registraron casos de SLC de cualquier grado en el 54,5 % de los pacientes después de administrar la dosis de 2,5 mg de Columvi en el día 8 del ciclo 1, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo (desde el inicio de la infusión) de 12,6 horas intervalo: 5,2-50,8 horas); en el 33,3 % de los pacientes después administrar la dosis de 10 mg en el día 15 del ciclo 1, siendo la mediana del tiempo hasta el comienzo de 26,8 horas (intervalo: 6,7-125,0 horas); y en el 26,8 % de los pacientes después de administrar la dosis de 30 mg en el día 1 del ciclo 2, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de 28,2 horas (intervalo: 15,0-44,2 horas). Se notificó el SLC en el 0,9 % de los pacientes en el ciclo 3 y en el 2 % de los pacientes después del ciclo 3.

Se notificaron casos de SLC de grado ≥2 en el 12,4 % de pacientes después de la primera dosis de Columvi (2,5 mg), siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de 9,7 horas (intervalo: 5,2-19,1 horas) y la mediana de la duración de 50,4 horas (intervalo: 6,5-316,7 horas). Tras administrar una dosis de 10 mg de Columvi en el día 15 del ciclo 1, la incidencia de SLC de grado ≥2 disminuyó al 5,2 % de los pacientes, siendo la mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de 26,2 horas (intervalo: 6,7-144,2 horas) y la mediana de la duración de 30,9 horas (intervalo: 3,7-227,2 horas). En 1 paciente (0,8 %) se registró un SLC de grado ≥2 tras administrar Columvi en dosis de 30 mg en el día 1 del ciclo 2, siendo el tiempo transcurrido hasta el inicio de 15,0 horas y la duración de 44,8 horas. No se notificó ningún SLC de grado ≥2 después del ciclo 2.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Entre los 25 pacientes que presentaron un SLC de grado ≥2 después de recibir Columvi, 22 (88 %) recibieron tocilizumab, 15 (60 %) recibieron corticoesteroides y 14 (56 %) recibieron tanto tocilizumab como corticoesteroides. Diez pacientes (40 %) recibieron oxígeno. Los 6 pacientes (24,0 %) con SLC de grado 3 o 4 recibieron un solo vasopresor.

En los pacientes que recibieron premedicación con dexametasona (n = 39) frente a premedicación con otros glucocorticoides (n = 106), se produjo un SLC de cualquier grado en el 48,7 % frente al 56,6 % de los pacientes; SLC de grado 1 en el 38,5 % frente al 43,4 % de los pacientes; SLC de grado 2 en el 7,7 % frente al 9,4 % de los pacientes; SLC de grado 3 en el 2,6 % frente al 1,9 % de los pacientes; y SLC de grado 4 en el 0 % frente al 1,9 % de los pacientes después de administrar la dosis de 2,5 mg de Columvi en el día 8 del ciclo 1. Tras administrar la dosis de 10 mg en el día 15 del ciclo 1 (n = 36 pacientes con premedicación con dexametasona, n = 99 pacientes con premedicación con otros glucocorticoides), se produjo un SLC de cualquier grado en el 22,2 % frente al 37,4 % de los pacientes; SLC de grado 1 en el 22,2 % frente al 30,3 % de los pacientes; SLC de grado 2 en el 0 % frente al 6,1 % de los pacientes; y SLC de grado 3 en el 0 % frente al 1 % de los pacientes. Después de administrar la dosis de 30 mg en el día 1 del ciclo 2 (n = 32 pacientes con premedicación con dexametasona, N = 95 pacientes con premedicación con otros glucocorticoides), se produjo un SLC de cualquier grado en el 6,3 % frente al 33,7 % de los pacientes; SLC de grado 1 en el 6,3 % frente al 32,6 % de los pacientes; y SLC de grado 2 en el 0 % frente al 1,1 % de los pacientes.

Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino
Se produjo SLC de cualquier grado (según los criterios de la ASTCT) en el 44,2 % de los pacientes que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino; se notificó SLC de grado 1 en el 31,4 % de los pacientes, SLC de grado 2 en el 10,5 % de los pacientes y SLC de grado 3 en el 2,3 % de los pacientes. No se produjeron casos de SLC de grado 4 o mortales. El SLC se resolvió en todos los pacientes salvo en uno. Un paciente suspendió el tratamiento con Columvi debido al SLC. En los pacientes con SLC, las manifestaciones más frecuentes fueron pirexia (98,7 %), hipotensión (22,4 %), escalofríos (17,1 %) e hipoxia (14,5 %). Los eventos de grado 3 o superior asociados al SLC fueron hipotensión (6,6 %), hipoxia (5,3 %), pirexia (3,9 %), escalofríos (1,3 %) y diarrea (1,3 %).

Se produjo SLC de cualquier grado en el 34,9 % de los pacientes tras la dosis de 2,5 mg de Columvi en el día 8 del ciclo 1, con una mediana de tiempo hasta la aparición (desde el inicio de la infusión) de 12,6 horas (intervalo: de 4,4 a 54,7 horas); en el 14,4 % de los pacientes tras la dosis de 10 mg en el día 15 del ciclo 1, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 22,8 horas (intervalo: de 7,4 a 81,2 horas); y en el 9,3 %

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

de los pacientes tras la dosis de 30 mg en el día 1 del ciclo 2, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 23,5 horas (intervalo: de 14,7 a 33,4 horas). Se notificó SLC en el 6,7 % de los pacientes en el ciclo 3 y en el 11,0 % de los pacientes después del ciclo 3. Se produjo SLC de grado ≥2 en el 10,5 % de los pacientes después de la primera dosis de Columvi (2,5 mg), con una mediana de tiempo hasta la aparición de 12,0 horas (intervalo: de 4,4 a 30,5 horas) y una mediana de duración de 42,3 horas (intervalo: de 3,5 a 143,7 horas). En la mayoría (14/18) de los pacientes que presentaron un SLC de grado ≥2, el SLC se inició en las 8 horas siguientes al inicio de la primera dosis de Columvi (2,5 mg). Tras administrar la dosis de 10 mg de Columvi el día 15 del ciclo 1, la incidencia de SLC de grado ≥2 disminuyó al 1,8 % de los pacientes, con una mediana del tiempo hasta la aparición de 22,3 horas (intervalo: de 7,4 a 22,8 horas) y una mediana de la duración de 37,0 horas (intervalo: de 34,8 a 248,5 horas). No se produjeron eventos de SLC de grado ≥2 tras administrar la dosis de 30 mg de Columvi el día 1 del ciclo 2. Tres pacientes (2 %) presentaron un SLC de grado ≥2 después del ciclo 2 (todos los eventos de grado 2).

De los 22 pacientes que presentaron un SLC de grado 2 o superior después de la administración de Columvi, 16 (72,7 %) recibieron tocilizumab, 15 (68,2 %) recibieron corticoesteroides y 12 (54,5 %) recibieron tanto tocilizumab como corticoesteroides. Once pacientes (50,0 %) recibieron oxígeno. Los 4 pacientes (18,2 %) con SLC de grado 3 recibieron un único vasopresor.

Infecciones graves
Se registraron infecciones graves en el 15,9 % de los pacientes que recibieron Columvi en monoterapia. Las infecciones graves más frecuentes notificadas en ≥2 % de los pacientes fueron sepsis (4,1 %), neumonía por covid-19 (3,4 %) y neumonía por covid-19 (2,8 %). Se notificaron muertes relacionadas con infecciones en el 4,8 % de pacientes (debidas a sepsis, neumonía por covid-19 y covid-19). Cuatro (2,8 %) pacientes presentaron infecciones graves concomitantemente con neutropenia de grado 3 o 4.

Se notificaron infecciones graves en el 22,7 % de los pacientes que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino. Las infecciones graves más frecuentes notificadas en ≥2 % de los pacientes fueron neumonía (5,8 %), covid-19 (4,7 %) e infección respiratoria de vías bajas (2,9 %). Se notificaron muertes relacionadas con infección en el 3,5 % de los pacientes (debido a covid-19, neumonía, infección respiratoria y choque séptico). Un paciente (0,6 %) presentó infección grave (neumonía) junto con neutropenia de grado 3.

Neumonitis

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Se notificaron eventos de neumonitis (excluida neumonía de etiología infecciosa) en 2 pacientes (1,2 %) que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino; ambos eventos fueron mortales. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de neumonitis desde la primera dosis de Columvi fue de 168 días (intervalo: de 102 a 255 días).

Colitis
Se notificó colitis (grado 4) en 1 paciente que recibió Columvi en monoterapia, con un tiempo de aparición de 104 días desde la primera dosis de Columvi. Se notificaron eventos de colitis (excluida la etiología infecciosa) en 4 pacientes (2,3 %) que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino. Dos pacientes (1,2 %) presentaron eventos de grado 3. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición de colitis desde la primera dosis de glofitamab fue de 154 días (intervalo: de 115 a 187 días).

Infecciones oportunistas
Se notificaron eventos de citomegalovirus (CMV) en 6/467 pacientes (1.3%) que recibieron Columvi en monoterapia en el estudio NP30179, con 1 paciente (0.2%) que experimentó coriorretinitis por CMV de grado 3.

Se notificaron eventos de CMV en 10 pacientes (5,8 %) que recibieron Columvi con gemcitabina y oxaliplatino, y 1 paciente (0,6 %) presentó viremia por CMV de grado 3. Se notificó candidiasis oral en 3 pacientes (1,7 %), todos ellos eventos de grado 1-2. Se notificó neumonía por Pneumocystis jirovecii (grado 3) en 1 paciente (0,6 %), que presentó también viremia por CMV de grado 3. Se notificó meningitis por Borellia (grado 2) en 1 paciente (0,6 %).

Neutropenia
Se han notificado casos de neutropenia (incluida la cifra de neutrófilos disminuida) en el 40,0 % de los pacientes y de neutropenia grave (grado 3 o 4) en el 29,0 % de los pacientes que recibieron Columvi en monoterapia. La mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del primer evento de neutropenia fue de 29 días (intervalo: 1-203 días). La neutropenia prolongada (durante más de 30 días) afectó al 11,7 % de los pacientes. La mayoría de los pacientes con neutropenia (79,3 %) recibieron tratamiento con G-CSF. La neutropenia febril se registró en el 3,4 % de los pacientes.

Exacerbación tumoral
Se notificaron casos de exacerbación tumoral en el 11,7 % de los pacientes que recibieron Columvi en monoterapia, que fueron de grado 2 en el 4,8 % de los pacientes y de grado 3 en el 2,8 % de los pacientes. Se notificó exacerbación tumoral con afectación de ganglios linfáticos de la cabeza y del cuello y dolor, así como con

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

afectación de ganglios linfáticos torácicos con disnea debida a la aparición de un derrame pleural. La mayoría de los eventos de exacerbación tumoral (16/17) tuvieron lugar durante el ciclo 1, y no se notificó ningún evento de exacerbación tumoral más allá del ciclo 2. La mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo de la exacerbación tumoral de cualquier grado fue de 2 días (intervalo: 1-16 días) y la mediana de la duración fue de 3,5 días (intervalo: 1-35 días). A ningún paciente se le retiró el tratamiento con Columvi debido a una exacerbación tumoral.

Síndrome de lisis tumoral

Se notificó un SLT en 2 pacientes (1,4 %) que recibieron Columvi en monoterapia; ambos fueron de grado 3 en cuanto a la intensidad. La mediana del tiempo transcurrido hasta el comienzo del SLT fue de 2 días, y la mediana de la duración fue de 4 días (intervalo: 3-5 días).

Alteraciones analíticas

Alteraciones analíticas que empeoraron respecto al inicio, con alteraciones de grado 3 o 4 en ≥10 % de los pacientes con LDLBG recidivante o resistente tratados con Columvi en monoterapia

Alteración analítica[a]	Columvi Grado según los NCI-CTCAE	
	Todos los grados (%)[b]	Grado 3 o 4 (%)[b, c]
Hematología		
Cifra de linfocitos disminuida	90,2	83,2
Cifra de neutrófilos disminuida	55,6	25,7
Cifra de leucocitos disminuida	71,0	13,8
Bioquímica		
Hipofosfatemia	68,8	27,8
Hiperglucemia	14,2	14,2
Hiperuricemia	22,6	22,6

a. **Los porcentajes se basan en los pacientes con una evaluación del parámetro analítico inicio y al menos una evaluación posterior al inicio.**
b. **Cifra de linfocitos disminuida: N = 143; cifra de neutrófilos disminuida: N = 144; cifra de leucocitos disminuida: N = 145; hipofosfatemia: N = 144; hiperglucemia: N = 141; hiperuricemia: N = 137.**
c. **Incluye las variaciones desde un grado 0-2 de NCI CTCAE al inicio hasta un grado ≥3 después del inicio, y variaciones desde un grado 3 al inicio hasta un grado 4 después del inicio.**

Alteraciones analíticas que empeoraron respecto al inicio, con alteraciones de grado 3 o 4 en ≥5 % de los pacientes con LDLBGrecidivante o resistente tratados con Columvi en combinación con gemcitabina y oxaliplatino

Alteración analítica[a]	Columvi Grado según los NCI-CTCAE	
	Todos los grados (%)[b]	Grado 3 o 4 (%)[b, c]
Hematología		
Cifra de plaquetas disminuida	82,6	29,7
Cifra de linfocitos disminuida	81,1	50,3
Hemoglobina disminuida	73,8	19,8
Cifra de neutrófilos disminuida	65,3	39,5
Cifra de leucocitos disminuida	58,1	26,2
Bioquímica		
Hiperuricemia	21.9	21.9
Hipopotasemia	23.3	5.8

a. Los porcentajes se basan en los pacientes con una evaluación del parámetro analítico específico al inicio y al menos una evaluación posterior al inicio.
b. Cifra de plaquetas disminuida: N = 172; cifra de linfocitos disminuida: N = 143; hemoglobina disminuida: N = 172; cifra de neutrófilos disminuida: N = 147; cifra de leucocitos disminuida: N = 172; hiperuricemia: N = 160; hipopotasemia: N = 172.
c. Incluye las variaciones desde un grado 0-2 al inicio hasta un grado ≥3 después del inicio, y variaciones desde un grado 3 al inicio hasta un grado 4 después del inicio.

Vía de administración: Infusión intravenosa (IV)

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
L01FX28	GLOFITAMAB	CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN	1 mg/mL (Vial x 2.5 y 10 mL)

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo no se encuentra en Normas Farmacológicas, no se encuentra en ningunas de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz de este Decreto es una nueva entidad química.

En cuanto a la protección de datos, la Sala recomienda a los Grupos de Registro Sanitario y de Apoyo de las Salas Especializadas conceptuar sobre los requisitos relacionados con literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002, la información no divulgada y el esfuerzo considerable, el cual se detallará en el acto administrativo.

Adicionalmente, la Sala considera que no es similar terapéuticamente a algún medicamento incluido en Normas Farmacológicas.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 4.0 del producto COLUMVI se considera que:

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

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

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

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

3.1.2.6 NEMLUVIO® 30 mg

Expediente : 20303161
Radicado : 20251070647
Fecha : 06/03/2025
Interesado : GALDERMA DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada pluma prellenada contiene nemolizumab 30 mg en cada 0.49 mL para reconstituir

Forma farmacéutica: Solución inyectable
Indicaciones:

- Dermatitis atópica (DA): Nemluvio está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes a partir de 12 años que son candidatos para tratamiento sistémico.

- Prurigo nodular (PN): Nemluvio está indicado para el tratamiento de adultos con prurigo nodular.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- IPP versión 2.0 allegado mediante radicado 20251070647
- Inserto versión 2.0 allegado mediante radicado 20251070647

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251070647, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que se solicita evaluación farmacológica para el producto nemolizumab (NEMLUVIO®) 30 mg en cada 0.49 mL solución inyectable; asimismo, aprobación de inserto y la información para prescribir versión 2.0 allegado mediante Radicado 20251070647, en las indicaciones:

- **Dermatitis atópica (DA): Nemluvio está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica de moderada a grave en pacientes a partir de 12 años que son candidatos para tratamiento sistémico.**
- **Prurigo nodular (PN): Nemluvio está indicado para el tratamiento de adultos con prurigo nodular.**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Como soporte clínico presenta para la indicación de dermatitis atópica moderada a grave, los ensayos ARCADIA 1 (NCT03985943) y ARCADIA 2 (NCT03989349) dos estudios idénticos que en conjunto reclutaron a 1728 pacientes adolescentes y adultos, es decir, de 12 años en adelante, con dermatitis atópica moderada a grave y respuesta insuficiente a tratamiento tópico previo. La intervención consistió en nemolizumab subcutáneo, con una dosis de carga de 60 mg seguida de 30 mg cada 4 semanas, en combinación con corticosteroides tópicos con o sin inhibidores de calcineurina, comparado contra placebo más el mismo tratamiento tópico de base, durante un periodo inicial de 16 semanas.

En ARCADIA 1, con 620 pacientes en el brazo activo y 321 en placebo, la respuesta IGA de éxito, definida como puntaje 0 o 1 con mejoría de al menos 2 puntos, se alcanzó en el 36% del grupo nemolizumab frente al 25% del grupo placebo, con una diferencia ajustada de 11,5 puntos porcentuales y un intervalo de confianza del 97,5% de 4,7 a 18,3, con un valor de p de 0,0003; el segundo coprimario, la respuesta EASI-75, se logró en el 44% frente al 29%, con una diferencia de 14,9 puntos porcentuales, intervalo de confianza del 97,5% de 7,8 a 22,0, y p menor a 0,0001.

En ARCADIA 2, con 522 pacientes activos y 265 en placebo, la respuesta IGA de éxito fue del 38% frente al 26%, diferencia de 12,2 puntos porcentuales, intervalo de confianza del 97,5% de 4,6 a 19,8, p de 0,0006, mientras que la respuesta EASI-75 fue del 42% frente al 30%, diferencia de 12,5 puntos porcentuales, intervalo de confianza del 97,5% de 4,6 a 20,3, p de 0,0006. En ambos ensayos se observó además mejoría estadísticamente significativa en el prurito, medido por el Peak Pruritus Numerical Rating Scale, desde la primera semana de tratamiento, así como mejoría en la alteración del sueño, con un 38% y un 34% de los pacientes de nemolizumab en ARCADIA 1 y ARCADIA 2 respectivamente logrando al menos 4 puntos de mejoría en la escala de alteración del sueño, frente a 20% y 16% en placebo, con p menor a 0,001. En cuanto a calidad de vida, se documentó mejoría en el índice DLQI, Dermatology Life Quality Index, tanto en la fase inicial como en las extensiones de mantenimiento del programa ARCADIA.

En términos de seguridad, el perfil de eventos adversos fue consistente entre los grupos de nemolizumab y placebo, siendo la mayoría de los eventos no serios y de intensidad leve a moderada. La continuidad de estos resultados fue evaluada en el estudio de extensión ARCADIA LTE NCT03989206, un estudio prospectivo, multicéntrico, abierto, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de nemolizumab hasta 200 semanas, es decir, aproximadamente 3,8 años de seguimiento, en pacientes de 12 años en adelante con dermatitis atópica moderada a grave, con una población de aproximadamente 1.900 pacientes conformada tanto por participantes que completaron el periodo inicial o de mantenimiento de ARCADIA 1 y ARCADIA 2

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

como por pacientes de estudios previos de fase II y adolescentes reclutados de nuevo.

En el análisis interino a la semana 104, más del 85%, y según datos más recientes presentados en 2026 más del 90%, de los pacientes que habían alcanzado respuesta EASI-75 mantuvieron esa respuesta, con mejoría continua y en algunos parámetros incluso creciente en piel, prurito, sueño y calidad de vida durante el seguimiento prolongado, y el medicamento fue bien tolerado a lo largo de 104 semanas, con la mayoría de los eventos adversos de intensidad leve a moderada y sin que se identificaran nuevas señales de seguridad frente a lo observado en los ensayos pivotales.

Para la indicación de prurigo nodular en adultos, el respaldo pivotal proviene de OLYMPIA 1 (NCT04501666) y OLYMPIA 2 (NCT04501679) ambos en adultos con prurigo nodular moderado a grave, definido por al menos 20 nódulos, un IGA basal de 3 o más y un puntaje de prurito PP-NRS de al menos 7 sobre 10. La intervención fue nemolizumab en monoterapia subcutánea, con una dosis inicial de 60 mg seguida de 30 mg o 60 mg cada 4 semanas según el peso corporal fuera menor o mayor de 90 kilogramos, frente a placebo, evaluando los coprimarios de respuesta de prurito, definida como mejoría de al menos 4 puntos en el PP-NRS, y respuesta IGA, definida como puntaje 0 o 1 con mejoría de al menos 2 grados, ambos a la semana 16. En OLYMPIA 1, con 286 pacientes, 190 en el grupo activo y 96 en placebo, la respuesta de prurito a la semana 16 fue del 58,4% frente al 16,7%, con una diferencia de 40,1 puntos porcentuales, intervalo de confianza del 95% de 29,4 a 50,8, p menor a 0,001; la respuesta IGA fue del 26,3% frente al 7,3%, diferencia de 14,6 puntos porcentuales, intervalo de confianza del 95% de 6,7 a 22,6, p de 0,003. En OLYMPIA 2, con 274 pacientes, 183 en el grupo activo y 91 en placebo, y un periodo de tratamiento de 16 semanas, la respuesta de prurito fue del 56,3% frente al 20,9%, con una diferencia de 37,4 puntos porcentuales, intervalo de confianza del 95% de 26,3 a 48,5; la respuesta IGA fue del 37,7% frente al 11,0%, diferencia de 28,5 puntos porcentuales, intervalo de confianza del 95% de 18,8 a 38,2, con p menor a 0,001 en ambos desenlaces. Los desenlaces secundarios clave, incluyendo mejoría del prurito desde la semana 4 y mejoría de al menos 4 puntos en la escala de alteración del sueño, también favorecieron de forma significativa a nemolizumab en los dos estudios, y se documentó mejoría en el índice de calidad de vida DLQI en las extensiones abiertas. Respecto a seguridad, en OLYMPIA 1 el 71,7% de los pacientes con nemolizumab presentó al menos un evento adverso frente al 65,3% con placebo, y en OLYMPIA 2 la proporción fue del 61,2% frente al 52,7%, siendo la mayoría de los eventos de intensidad leve a moderada, con cefalea y brotes de dermatitis atópica como los eventos más frecuentemente reportados en el grupo activo. La continuidad de estos resultados fue evaluada en el estudio de extensión OLYMPIA LTE, identificado como

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

NCT04204616, diseñado para evaluar la seguridad y eficacia de nemolizumab hasta 4 años en pacientes adultos con prurigo nodular, con una población de 508 pacientes provenientes tanto del estudio de fase II como de los ensayos pivotales OLYMPIA 1 y OLYMPIA 2, en el cual se observaron mejorías sostenidas y clínicamente relevantes en los signos y síntomas de la enfermedad durante el tratamiento prolongado, con al menos el 80% de los pacientes alcanzando entre 76% y 100% de curación de las lesiones pruriginosas y aproximadamente el 75% alcanzando aclaramiento o casi aclaramiento de los nódulos según la escala IGA, y sin que se identificaran nuevas señales de seguridad respecto a los datos de los ensayos pivotales.

Analizada la información allegada, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada pluma prellenada contiene nemolizumab 30 mg en cada 0.49 mL para reconstituir

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- **Dermatitis atópica (DA): Nemolizumab (Nemluvio®) está indicado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave en pacientes de 12 años de edad en adelante, candidatos a terapia sistémica.**
- **Prurigo nodular (PN): Nemolizumab (Nemluvio®) está indicado para el tratamiento de adultos con prurigo nodular moderado a grave, candidatos a terapia sistémica.**

Dosificación y Grupo etario:
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Nemluvio se debe extraer del refrigerador 30-45 minutos antes de la reconstitución.

Inspeccione visualmente antes de la reconstitución de Nemluvio. No lo utilice si el polvo no es blanco, si el líquido está turbio o si hay partículas visibles. Antes de la administración, compruebe que la solución es transparente e incolora o ligeramente amarilla y que no contiene partículas.

La inyección subcutánea se debe administrar en la cara delantera de la parte alta del muslo o en el abdomen, evitando la zona de 5 cm alrededor del ombligo. La inyección en el brazo sólo la debe administrar un cuidador o un profesional de la salud.

Para las dosis posteriores, se recomienda ir rotando el lugar de la inyección con cada dosis.

Nemolizumab no se debe inyectar en zonas de piel sensible, inflamada, hinchada, dañada, ni con hematomas, cicatrices o heridas abiertas.

Nemolizumab se debe utilizar bajo la supervisión de un profesional de la salud. Si el médico lo considera oportuno, la administración de nemolizumab puede quedar a cargo del propio paciente o de su cuidador. Antes de la primera inyección, los pacientes y/o cuidadores deben recibir una formación adecuada sobre la preparación y administración de nemolizumab, de acuerdo con las instrucciones de uso descritas en el instructivo suministrado junto con Nemluvio.

El tratamiento con nemolizumab lo deben iniciar y supervisar profesionales de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que está indicado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

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

<u>Posología:</u>
Dermatitis atópica (DA)
La dosis recomendada es:

- **Una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 30 mg administrados cada 4 semanas (C4S).**
- **Después de 16 semanas de tratamiento, para los pacientes que alcancen una respuesta clínica, la dosis de mantenimiento recomendada es de 30 mg cada 8 semanas (C8S).**

Nemolizumab se puede administrar con o sin corticoesteroides tópicos (CET). Pueden utilizarse inhibidores tópicos de la calcineurina (ITC), pero deben reservarse para zonas problemáticas únicamente, como el rostro, el cuello, la ingle y las zonas intertriginosas. El uso de tratamientos tópicos se debe reducir de manera gradual y, a continuación, interrumpir, cuando la enfermedad haya mejorado lo suficiente.

Prurigo nodular (PN)
La dosis recomendada para los pacientes con un peso corporal <90 kg es una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 30 mg administrados cada 4 semanas (C4S). La dosis recomendada para los pacientes con un peso corporal ≥90

kg es una dosis inicial de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg), seguida de 60 mg administrados cada 4 semanas (C4S).

<u>Dosis omitidas</u>
Si se omite una dosis, esta se debe administrar lo antes posible. A continuación, se reanudará la administración a la hora habitual.

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada Insuficiencia renal y hepática

Insuficiencia renal y hepática
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Peso corporal
Para pacientes con prurigo nodular y con un peso corporal ≥ 90 kg, se recomienda la dosis de 60 mg (dos inyecciones de 30 mg).

Población pediátrica

<u>Dermatitis atópica</u>
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de nemolizumab en niños con dermatitis atópica moderada a severa en menores de 12 años.

<u>Prurigo nodular</u>
No se ha establecido la seguridad y eficacia de nemolizumab en niños menores de 18 años.

<u>Método de administración:</u>
Nemluvio se debe extraer del refrigerador 30-45 minutos antes de la reconstitución. Inspeccione visualmente antes de la reconstitución de Nemluvio. No lo utilice si el polvo no es blanco, si el líquido está turbio o si hay partículas visibles. Antes de la administración, compruebe que la solución es transparente e incolora o ligeramente amarilla y que no contiene partículas. La inyección subcutánea se debe administrar en la cara delantera de la parte alta del muslo o en el abdomen, evitando la zona de 5 cm alrededor del ombligo. La inyección en el brazo sólo la debe administrar un cuidador o un profesional de la salud. Para las dosis posteriores, se recomienda ir rotando el lugar de la inyección con cada dosis. Nemolizumab no se debe inyectar en zonas de piel sensible, inflamada, hinchada, dañada, ni con hematomas, cicatrices o

heridas abiertas. Nemolizumab se debe utilizar bajo la supervisión de un profesional de la salud. Si el médico lo considera oportuno, la administración de nemolizumab puede quedar a cargo del propio paciente o de su cuidador. Antes de la primera inyección, los pacientes y/o cuidadores deben recibir una formación adecuada sobre la preparación y administración de nemolizumab, de acuerdo con las instrucciones de uso descritas en el instructivo suministrado junto con Nemluvio. El tratamiento con nemolizumab lo deben iniciar y supervisar profesionales de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que está indicado. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad
Si se produce una reacción de hipersensibilidad sistémica (inmediata o retardada), se debe interrumpir inmediatamente la administración de nemolizumab e iniciar un tratamiento adecuado.

Vacunaciones
Se recomienda que los pacientes hayan recibido todas las vacunas adecuadas a la edad de acuerdo con el calendario de vacunación vigente antes de comenzar el tratamiento. Se debe evitar la administración concomitante de vacunas con microorganismos vivos en los pacientes tratados con nemolizumab. Se desconoce si la administración de vacunas con microorganismos vivos durante el tratamiento afectará a la seguridad o la eficacia de estas vacunas. No se dispone de datos sobre la respuesta a las vacunas sin microorganismos vivos.

Interacciones:

<u>Vacunas con microorganismos vivos</u>
No se ha estudiado la seguridad y eficacia del uso concomitante de nemolizumab con vacunas de microorganismos vivos y atenuados. No se deben administrar vacunas con microorganismos vivos de forma concomitante con nemolizumab.

<u>Vacunas sin microorganismos vivos</u>
No se ha estudiado la seguridad y eficacia del uso concomitante de nemolizumab con vacunas sin microorganismos vivos. Interacciones con el citocromo P450 Los

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

efectos de nemolizumab sobre la farmacocinética de midazolam (sustrato del CYP3A4/5), warfarina (sustrato del CYP2C9), omeprazol (sustrato del CYP2C19), metoprolol (sustrato del CYP2D6) y la cafeína (sustrato del CYP1A2) se evaluaron en un estudio en pacientes con DA de moderada a grave. No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a los sustratos del CYP450 en comparación con antes del tratamiento con nemolizumab. El riesgo de interacción puede excluirse y no es necesario ajustar la dosis.

Interacciones con el citocromo P450
Los efectos de nemolizumab sobre la farmacocinética de midazolam (sustrato del CYP3A4/5), warfarina (sustrato del CYP2C9), omeprazol (sustrato del CYP2C19), metoprolol (sustrato del CYP2D6) y la cafeína (sustrato del CYP1A2) se evaluaron en un estudio en pacientes con DA de moderada a grave. No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a los sustratos del CYP450 en comparación con antes del tratamiento con nemolizumab. El riesgo de interacción puede excluirse y no es necesario ajustar la dosis.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Fertilidad: Los estudios realizados en animales no han mostrado una disminución de la fertilidad.

Embarazo: Hay datos limitados relativos al uso de nemolizumab en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad fetal. Nemluvio debe usarse durante el embarazo solo si los beneficios potenciales justifican los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia: No existen datos sobre la presencia o transferencia de nemolizumab en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Se sabe que la IgG humana está presente en la leche humana. Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deben considerarse junto con la necesidad clínica de nemolizumab de la madre y cualquier posible efecto adverso de nemolizumab en el niño amamantado o de la afección materna subyacente.

Reacciones adversas:

Resumen de reacciones adversas:
La reacción adversa más frecuente en pacientes con dermatitis atópica es urticaria. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes con prurigo nodular son cefalea, dermatitis atópica, eccema y eccema numular.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Casos poco frecuentes de reacciones de hipersensibilidad fueron reportados en ambas indicaciones.

Los datos de la seguridad de nemolizumab presentados en la tabla 11 se evaluaron en un conjunto de tres estudios aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con dermatitis atópica (1192 pacientes que recibieron nemolizumab y 640 pacientes que recibieron placebo) y dos estudios aleatorizados y controlados con placebo en pacientes con prurigo nodular (370 pacientes que recibieron nemolizumab y 186 pacientes que recibieron placebo). En la siguiente table se presentan todas las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos, por clase de órgano o sistema y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1000); muy raras (<1/10 000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Lista de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas del MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea* (incl. cefalea tensional)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Urticaria† Dermatitis atópica*, Eccema*, Eccema numular*
	Poco frecuentes	Angioedema*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en el lugar de la inyección (incluye eritema, prurito, dolor†, irritación†, equimosis*)
	Raras	Edema en el lugar de la inyección†

† Se produjeron en los estudios de dermatitis atópica.
*** Se produjeron en los estudios de prurigo nodular.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo I (reacciones mediadas por IgE), se observaron en los pacientes tratados con nemolizumab para dermatitis atópica y prurigo nodular. Estas reacciones incluyeron urticaria leve y un reporte de angioedema facial (perioucular) leve (0,3%) que no provocaron la interrupción del tratamiento. No hubo reportes de shock anafiláctico o enfermedad del suero.

Reacciones en el lugar de la inyección

Dermatitis atópica

La incidencia de reacciones en el lugar de la inyección durante el periodo inicial fue baja en los pacientes con dermatitis atópica tratados tanto con nemolizumab (1,3% de los sujetos) o con placebo (1,1% de los sujetos); durante el periodo de mantenimiento, la incidencia se mantuvo baja con nemolizumab C4S (0,6%), nemolizumab C8S (0%) y placebo (0.5%).

Prurigo Nodular

En los pacientes con prurigo nodular, la incidencia de reacciones en el lugar de la inyección fue baja cuando se trataron con nemolizumab (1,1%) o con placebo (2,2%). No hubo reacciones graves en el lugar de la inyección. Para ambas indicaciones, ninguna de las reacciones condujo a la interrupción del tratamiento.

Cefalea

En los pacientes con prurigo nodular, la cefalea se notificó con mayor frecuencia en el grupo de pacientes tratados con nemolizumab (7,0%) en comparación con los pacientes tratados con placebo (3,6%). La cefalea se observó con mayor frecuencia en las pacientes del sexo femenino en ambos grupos. En el grupo de nemolizumab, la cefalea fue en su mayoría de intensidad leve o moderada y no condujo a la interrupción del tratamiento.

Reacciones eccematosas

En los pacientes con prurigo nodular, las reacciones eccematosas, como dermatitis atópica, eccema numular o eccema, se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con nemolizumab que en los tratados con placebo: dermatitis atópica (4,6 % y 0,5 % de los pacientes, respectivamente), eccema (3,8 % y 2,2 % de los pacientes, respectivamente) y eccema numular (3,5 % y 0 % de los pacientes, respectivamente). Estas reacciones eccematosas fueron de intensidad leve o moderada. La dermatitis atópica provocó la interrupción del tratamiento con nemolizumab en 2 pacientes (0,5 %). Ninguno de los casos de eccema numular o eccema provocó la interrupción de la participación en el estudio.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad con nemolizumab.

La incidencia observada de anticuerpos contra el fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos

contra el fármaco en los ensayos que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos contra el fármaco en otros ensayos, incluidos los de nemolizumab.

Por lo general, las respuestas de anticuerpos contra el fármaco (ACF) no se asociaron a efectos sobre la exposición, la seguridad ni la eficacia de nemolizumab.

En los estudios fundamentales en fase III en la DA (ARCADIA 1, ARCADIA 2) y el estudio de extensión a largo plazo ARCADIA LTE de hasta 128 semanas, la incidencia de ACF surgidos durante el tratamiento fue del 11,2 %; se observaron anticuerpos neutralizantes en el 0,5% de los sujetos.

En los estudios fundamentales en fase III en el NP (OLYMPIA 1, OLYMPIA 2) y el estudio de extensión a largo plazo OLYMPIA LTE de hasta 116 semanas, la incidencia de ACF surgidos durante el tratamiento fue del 12,8 %%; se observaron anticuerpos neutralizantes en el 3,4% de los sujetos.

<u>Población pediátrica</u>

<u>Dermatitis atópica</u>
Adolescentes (de 12 a 17 años)
La seguridad de nemolizumab se evaluó en 176 pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad, con dermatitis atópica de moderada a grave, incluidos en los estudios ARCADIA 1 y ARCADIA 2. En estos pacientes, el perfil de seguridad de nemolizumab hasta la semana 16 fue similar al observado en adultos con dermatitis atópica.

El perfil de seguridad de nemolizumab en pacientes pediátricos hasta la semana 48 fue similar al perfil de seguridad observado a semana 16. El perfil de seguridad de largo plazo de nemolizumab en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad fue consistente con aquel observado en adultos con dermatitis atópica (ARCADIA LTE).

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

Vía de administración: Subcutánea

Sobredosis
No existe ningún tratamiento específico para la sobredosis de nemolizumab. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVOS	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
D11AH12	NEMOLIZUMAB	POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE	30 mg

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

En cuanto a la solicitud de Declaración de nueva entidad química, la Sala encuentra que el principio activo nemolizumab no se encuentra en Normas Farmacológicas, no se encuentra en ningunas de las excepciones enumeradas en el parágrafo del artículo 1 del Decreto 2085 de 2002; por tanto, a la luz de este Decreto es una nueva entidad química.

En cuanto a la protección de datos, la Sala recomienda a los Grupos de Registro Sanitario y de Apoyo de las Salas Especializadas conceptuar sobre los requisitos relacionados con literal b del artículo 4 del Decreto 2085 de 2002, la información no divulgada y el esfuerzo considerable, el cual se detallará en el acto administrativo.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 2.0 del producto NEMLUVIO se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la

normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.1.2.3 HYMPAVZI® 150mg/mL

Expediente : 20300977
Radicado : 20251032200 / 20261264372 / 20231265336
Fecha : 11/02/2025
Interesado : PFIZER

Composición: Cada aplicador precargado contiene 150 mg de marstacimab en 1 mL de solución.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Hympavzi® está indicado para la profilaxis rutinaria de episodios hemorrágicos en pacientes de 12 años y mayores y un peso de al menos 35 kg con:

- Hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII):
  - Sin inhibidores del factor VIII que presenten enfermedad severa (FVIII < 1 %).
  - Con inhibidores del factor VIII.
- Hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX):
  - Sin inhibidores del factor IX que presenten enfermedad severa (FIX < 1 %).
  - Con inhibidores del factor IX.

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

- Evaluación farmacológica

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- Inserto versión EU SmPC_10May2026_v1 con fecha mayo 2026 allegado mediante radicado 20261264372
- IPP versión EU SmPC_10May2026_v1 con fecha mayo 2026 allegado mediante radicado 20261264372

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251032200, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para marstacimab (Hympavzi®) 150 mg/mL solución inyectable; asimismo, solicita declaración de nueva entidad química, con protección de datos y aprobación de inserto versión CDS 1.0; USPI IFU e información para prescribir versión 1.0; USPI LAB-1577-1.0, allegados mediante Radicado 20251032200, en las indicaciones: "Hympavzi está indicado para la profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos y en pacientes pediátricos de 12 años y mayores con: 1) hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) sin inhibidores del factor VIII, o 2) hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) sin inhibidores del factor IX".

Como soportes presenta estudios preclínicos en modelos *in vitro* y animales de experimentación suficientes para la naturaleza del principio activo (anticuerpo monoclonal anti inhibidor de la vía del factor tisular) que incluyeron estudios farmacodinámicos (unión a receptor y actividad antihemofílica en modelo animal e in vitro), farmacocinéticos, de toxicidad aguda y subaguda, toxicidad reproductiva, tolerancia local e inmunogenicidad; se concluye especificidad de unión al receptor, efecto prohemostático, sin que surgieran señales de seguridad que impidieran el uso de marstacimab en estudios clínicos.

Como soporte clínico presenta 3 estudios fase 1, dos en voluntarios sanos y uno en pacientes con hemofilia severa: 1) NCT04832139 (B7841009, A phase 1, open-label, randomized, 4-period, 2-sequence, crossover study to evaluate the bioequivalence of marstacimab (PF-06741086) prefilled syringe device and prefilled pen device following subcutaneous administration in healthy adult male participants) de bioequivalencia de dos presentaciones que incluyó 22 voluntarios sanos, se demostró bioequivalencia de las dos presentaciones, no surgieron señales de seguridad; 2) NCT02531815 (B7841001, *A randomized, double-blind, sponsor-open, placebo-controlled, single intravenous or subcutaneous dose escalation study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of PF-06741086 in healthy subjects and an open-label evaluation in healthy Japanese subjects)* de escalada de dosis, incluyó 41 sujetos que recibieron dosis única, se evidenció adecuada tolerabilidad de las dosis utilizadas, no surgieron señales de

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

segurodad; 3) NCT04878731 (B7841010, *A phase 1, single-arm, open-label, non-randomized, non-controlled multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single subcutaneous dose of PF-06741086 in Chinese adult participants with severe hemophilia)* dosis única en 6 pacientes, no surgieron alertas de seguridad que limitaran continuar con el desarrollo de estudios clínicos con marstacimab.

Como soporte clínico principal presenta el estudio NCT03938792 (BASIS, B7841005, *an open-label study in adolescent and adult severe (coagulation factor activity <1%) hemophilia A participants with or without inhibitors or moderately severe to severe hemophilia B participants (coagulation factor activity ≤2%) with or without inhibitors comparing standard treatment to PF-06741086 prophylaxis)* de fase 3, multicéntrico, abierto, con diseño cruzado unidireccional, que incluyó 128 varones (12–74 años) con hemofilia A severa (FVIII <1%, n 121) o hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX ≤2%, n 27). Los participantes recibieron durante una fase observacional de 6 meses (OP) tratamiento previo a demanda (OD) (con concentrados de factor correspondiente para quienes no tenían presencia de inhibidores o estrategia adecuada para aquellos con presencia de inhibidores) o profilaxis rutinaria (RP), con concentrados de factor correspondiente; luego de la fase observacional todos fueron asignados a recibir marstacimab subcutáneo 300 mg SC para la dosis de carga inicial seguido de 150 mg semanal durante 12 meses (fase de tratamiento activo - ATP), con posibilidad de escalamiento a 300 mg según sangrados. Como resultados principales de eficacia se informa tasa anualizada de sangrados tratados (ABR) en el grupo OD (n=33): ABR 39.86 (IC95% 33.05–48.07) en fase observacional que pasó a 3.20 (IC95% 2.10–4.88) en fase de tratamiento activo; razón 0.080 (IC95% 0.057–0.113; p<0.0001); en el grupo RP (n=83): ABR 7.90 (IC95% 5.14–10.66) en fase observacional pasó a 5.09 (IC95% 3.40–6.78) en fase de tratamiento activo; diferencia –2.81 (IC95% –5.42 a –0.20; p=0.0349). En relación con la seguridad se reporta que 74 participantes (63.8%) presentaron eventos adversos (EA), mayormente leves o moderados; 7 (6.0%) presentaron EA graves, todos en profilaxis rutinaria; solo 1 relacionado (edema periférico grado 1); no hubo muertes ni eventos tromboembólicos. La calidad de vida fue evaluada con Haem-A-QoL, Haemo-QoL, HJHS, EQ-5D-5L y EQ-VAS; no hubo diferencias significativas en los dominios físicos ni en el puntaje total; resultados no inferiores frente a RP y sin deterioro frente a OD.

Como soporte clínico adicional presenta el estudio NCT02974855 (B7841002, *a multicenter, open-label, multiple ascending dose study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, pharmacodynamics, and efficacy of subcutaneous or intravenous PF-06741086 in subjects with severe hemophilia)* de fase 1b/2, que

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

incluyó 26 pacientes varones de 18–65 años con hemofilia A (n=23, 88.5%) o B (n=3, 11.5%), todos con actividad ≤1% de FVIII/FIX, la mayoría con compromiso de articulaciones diana (92.3%) y artropatía hemofílica (84.6%). Los pacientes fueron asignados a cuatro cohortes: 1) Sin inhibidores: 300 mg/semana (n=7), 2) 300 mg carga + 150 mg/semana (n=6), 3) 450 mg/semana (n=6); 4) Con inhibidores: 300 mg/semana (n=7). Luego de 3 meses de tratamiento y seguimiento hasta día 113 se reporta tasa anualizada de sangrado (ABR) para todas las cohortes de 2.67 (IC80% 1.83–3.89) vs. 27.62 (IC80% 24.63–30.98) en control externo a demanda; razón: 0.10 (IC80% 0.07–0.14), p<0.0001; comparación vs pretratamiento ABR: 18.83 (IC80% 17.10–20.74) vs. 2.67 (IC80% 1.79–3.97); razón: 0.14 (IC80% 0.09–0.22), p<0.0001. Se encontraron efectos en biomarcadores como aumento de generación de trombina, acortamiento del tiempo de inicio de generación de trombina y tiempo de protrombina diluido, incremento de D-dímero y fragmentos 1+2, todos consistentes con efecto hemostático. No se detectaron anticuerpos neutralizantes; 11.5% desarrolló anticuerpos antimedicamento (ADA) sin impacto clínico. En relación con seguridad se reporta que 80.8% presentó eventos adversos emergentes con el tratamiento; 53.8% relacionados con tratamiento, los más comunes fueron reacciones en sitio de inyección (≈30%), hipertensión (11.5%), fatiga (7.7%); cuatro pacientes (15.4%) presentaron EA graves (15.4%), ninguno relacionado (ej. apendicitis, colelitiasis); cuatro pacientes (15.4%) presentaron EA grado ≥3 relacionados, incluyendo reacciones locales severas, prurito generalizado y reducción de fibrinógeno >50%.

También presenta el estudio NCT03363321 (B7841003, A multicenter, open label study to evaluate the long term safety, tolerability and efficacy of subcutaneous PF 06741086 in subjects with severe hemophilia) de fase II, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, con asignación por cohortes de dosis. El ensayo incluyó 20 participantes (18 procedentes de estudio NCT02974855 y 2 nuevos), con hemofilia severa A o B (actividad FVIII/FIX ≤1%); incluyó participantes con y sin inhibidores; la mayoría con artropatía y articulaciones diana todos varones, edad 19–57 años; 10 asignados al grupo 300 mg una vez por semana y 10 al grupo 300 mg carga seguido de 150 mg semanal, tratamiento hasta por 365 días. Se informa que 18/20 (90.0%) completaron el estudio; dos se retiraron por razones no relacionadas con seguridad. Como resultado principal se informa que no hubo muertes ni eventos trombóticos. Entre quienes recibieron dosis de 300 mg semanalmente, 7 (70,0%) participantes informaron 15 EAET; de estos, el investigador determinó que 2 EAET estaban relacionados con el tratamiento, y fueron reportados por 2 (20,0%) participantes; un participante (10%) experimentó EAG y otro experimentó EA de grado 3 o 4, ninguno de los cuales fue considerado relacionado con el tratamiento por el investigador.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Entre quienes recibieron 300 mg de carga + dosis de 150 mg semanalmente, 7 (70,0%) participantes informaron 24 EAET; de estos, 1 EAET fue determinado por el investigador como relacionado con el tratamiento; ningún participante experimentó EAG; un experimentó EA de grado 3 o 4 que el investigador no consideró relacionado con el tratamiento. En relación con la eficacia se informa que la media y mediana de la tasa anualizada de sangrado (ABR) en el estudio oscilaron entre 0 y 3,586 y entre 0 y 2,488 episodios hemorrágicos por participante al año, respectivamente.

Informa que se encuentran en desarrollo los estudios: 1) NCT05145127 (B7841007 - *An Open-Label Extension Study to Evaluate the Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Marstacimab Prophylaxis in Severe (Coagulation Factor Activity <1%) Hemophilia A Participants With or Without Inhibitors or Moderately Severe to Severe Hemophilia B Participants (Coagulation Factor Activity ≤2%) With or Without Inhibitors)* de extensión, en curso, abierto, de un solo brazo, para evaluar efectos a largo plazo de marstacimab, que incluye pacientes de 12 a 75 años con hemofilia A o B con o sin inhibidores que participaron en el estudio NCT03938792 (BASIS, B7841005), quienes continuarán recibiendo marstacimab 150 mg SC/semana que puede aumentar a 300 mg/semana. Presenta datos a 10 de marzo de 2023 de 88 pacientes con inhibidores, de los cuales 77% tienen hemofilia A, informa que, con mediana de duración de tratamiento de 193 días, (34 a 483) se mantienen los efectos descritos en el estudio principal y no han surgido nuevas señales de seguridad. Fecha estimada de finalización en 2030; y 2) NCT05611801 (B7841008, *BASIS KIDS, An open-label study in pediatric (<18 years of age), severe hemophilia A participants (coagulation factor activity <1%) with or without inhibitors or moderately severe to severe hemophilia B participants (coagulation factor activity ≤2%) with or without inhibitors comparing 12 months of historical standard treatment to marstacimab prophylaxis)* Abierto, de un solo brazo, que proyecta incluir al menos 100 pacientes menores de 18 años, con fecha estimada de finalización 10-09-2028.

La Sala considera que la evidencia presentada para soportar la indicación en hemofilia A grave (deficiencia congénita del factor VIII, FVIII <1 %) sin inhibidores o hemofilia B grave (deficiencia congénita del factor IX, FIX <1 %) sin inhibidores es insuficiente debido a las limitaciones metodológicas del estudio clínico principal (diseño antes y después, reducido tamaño de muestra y tiempo de seguimiento, no demostración de no inferioridad ni de superioridad en comparación con los pacientes que recibieron profilaxis rutinaria con el factor correspondiente y la diferencia encontrada en comparación con los que recibieron tratamiento a demanda no parece relevante debido a que en pacientes con hemofilia grave no es un comparador adecuado la profilaxis a demanda).

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Por lo anterior, recomienda requerir al interesado para que allegue información clínica adicional que contribuya a disminuir la incertidumbre, especialmente lo relacionado con el mantenimiento de la eficacia y seguridad a largo plazo de marsticimab en profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos y en pacientes pediátricos de 12 años y mayores con: 1) hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) grave sin inhibidores del factor VIII, o 2) hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX) grave sin inhibidores del factor IX.

Asimismo, la Sala recomienda al interesado allegar información para prescribir actualizada.

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

3.2 MEDICAMENTOS EN NORMA FARMACOLÓGICA (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.2 Medicamentos biológicos competidores

3.2.2.1 HYRIMOZ® 100 mg

Expediente : 20299320
Radicado : 20241341455
Fecha : 31/12/2024
Interesado : SANDOZ GMBH

Composición: Cada mL contiene 100 mg Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Indicado en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Espondilitis anquilosante:

Espondilitis anquilosante activa:

Adalimumab está indicado en pacientes con espondilitis anquilosante activa, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA):

Adalimumab está indicado en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis psoriásica:

Indicado en pacientes con artritis psoriásica, quienes han tenido una respuesta inadecuada,

son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Enfermedad de Crohn

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Colitis ulcerativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa (HS) activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular:

Adalimumab está indicado para la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Adalilumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Adalimumab está indicado en pacientes pediátricos de 6 años y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o terapia sistémica convencional o fototerapia.

Uveítis pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto, versión noviembre 2024 allegado mediante radicado 20241341455

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241341455, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica; asimismo, aprobación de inserto versión noviembre 2024 allegado mediante Radicado 20241341455, para el medicamento Adalimumab (Hyrimoz®), 100 mg / mL, en las indicaciones: *"Artritis reumatoide*

Indicado en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Espondilitis anquilosante:

Espondilitis anquilosante activa:

Adalimumab está indicado en pacientes con espondilitis anquilosante activa, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA):

Adalimumab está indicado en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis:

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

<u>Artritis psoriásica:</u>

Indicado en pacientes con artritis psoriásica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

<u>Enfermedad de Crohn</u>

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

<u>Colitis ulcerativa</u>

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

<u>Hidradenitis supurativa:</u>

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa (HS) activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

<u>Uveítis:</u>

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

<u>Pediatría:</u>

<u>Artritis idiopática juvenil</u>

Artritis idiopática juvenil poliarticular:

Adalimumab está indicado para la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores, quienes han tenido

una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Adalilumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Adalimumab está indicado en pacientes pediátricos de 6 años y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o terapia sistémica convencional o fototerapia.

Uveítis pediátrica

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate)".

Como soporte allega estudio fase III / estudio pivotal CGPN017B12101 (*A randomized, double-blind, parallel, two-arm study to compare pharmacokinetics, safety and immunogenicity of GPN017B1 (Hyrimoz® high concentration formulation; 100 mg/mL) with GP2017 (Hyrimoz® low concentration formulation; 50 mg/mL) after a single dose of 40 mg subcutaneous injection in healthy male subjects)* aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos realizado en sujetos masculinos sanos. Se administró una sola dosis de 40 mg vía s.c. de los productos en estudio.

Se obtuvieron muestras de sangre para la evaluación de farmacocinética (5 mL) el Día 1 (-1 hora (antes de la dosis), 6 horas y 9 horas después de la dosis), diariamente desde el Día 2 hasta el Día 10 (incluidos), y en los Días 16, 23, 30, 44, 58 y 72.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Los resultados farmacocinéticos el IC90% de las proporciones (Hyrimoz-HCF / Hyrimoz-LCF) de las medias geométricas de las LSM para los parámetros primarios Cmax, AUCinf y AUC0-360, así como para el parámetro secundario de PK AUClast, se encontraban todos dentro de los límites predefinidos de 0.80 a 1.25.

Las evaluaciones de seguridad e inmunogenicidad incluyeron el monitoreo de eventos adversos (EA), incluido el seguimiento regular y continuo de infecciones por SARS-CoV-2, la tolerancia local (puntuaciones de reacciones en el sitio de inyección y escala visual analógica para el dolor), evaluaciones de laboratorio clínico, signos vitales, examen físico, ECG, medicamentos concomitantes, así como la incidencia y títulos de anticuerpos antifármaco (ADA) y la detección de posibles anticuerpos neutralizantes (NAbs) contra Hyrimoz-HCF y Hyrimoz-LCF.

Las proporciones generales de sujetos con efectos adversos relacionados con el tratamiento (TEAEs) fueron comparables entre los grupos de tratamiento Hyrimoz-HCF (80 sujetos, 49.4%) y Hyrimoz-LCF (95 sujetos, 56.5%). En general, las proporciones de sujetos con TEAEs a nivel de SOC y PT fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

Asimismo, allega informe periódico de actualización de seguridad (PSUR) de Hyrimoz®/Hefiya® (adalimumab), preparado por Novartis en nombre de Sandoz y que abarca el período del 1 de enero de 2020 al 31 de diciembre de 2022. Del cual no presentó nuevas señales de seguridad; se considera que la evaluación beneficio/riesgo sigue siendo favorable.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada mL contiene 100 mg Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

<u>Artritis reumatoide</u>

Adalimumab (Hyrimoz®) indicado en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más fármacos antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

<u>Espondilitis anquilosante:</u>

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

***Espondilitis anquilosante activa*:**

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado en pacientes con espondilitis anquilosante activa, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA):

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis:

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis psoriásica:

Adalimumab (Hyrimoz®) indicado en pacientes con artritis psoriásica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Enfermedad de Crohn

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab.

Colitis ulcerativa

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa (HS) activa de moderada a severa (acné inverso) en pacientes adultos con respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveítis:

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveitis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular:

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado para la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir tratamiento convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs). Adalilumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado para el tratamiento de Artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs).

Enfermedad de Crohn en pediatría

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado en pacientes pediátricos de 6 años y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Adalimumab (Hyrimoz®) está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o terapia sistémica convencional o fototerapia.

Uveítis pediátrica

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Uveítis crónica no infecciosa en niños mayores de 2 años con respuesta inadecuada al esteroide tópico y a manejo inmunosupresor (metotrexate).

Contraindicaciones:

• Si es alérgico a adalimumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

• Si padece una infección grave, incluyendo tuberculosis activa u otras infecciones graves como la sepsis, y las infecciones oportunistas.

• Si padece insuficiencia cardíaca de moderada a grave (NYHA clase III/IV).

Precauciones y advertencias:

<u>Infecciones</u>

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

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

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

<u>Infecciones graves</u>

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

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

<u>Tuberculosis</u>

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

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

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

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

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

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

También se debe considerar la posibilidad de utilizar el tratamiento profiláctico antituberculoso antes de la iniciación de Hyrimoz en pacientes con varios o importantes factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que la prueba de la

tuberculosis sea negativa, y en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa en los que no se pueda confirmar un tratamiento adecuado.

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

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

<u>Otras infecciones oportunistas</u>

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

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

<u>Reactivación de la hepatitis B</u>

La reactivación de la hepatitis B se ha producido en pacientes que reciben un antagonista del TNF, incluido adalimumab, que son portadores crónicos de este virus (es decir, con antígeno de superficie positivo). Algunos casos han tenido un resultado mortal. Los pacientes deben ser examinados para detectar una infección de VHB antes de iniciar el tratamiento con Hyrimoz. En los pacientes que dan positivo para infección por la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la hepatitis B.

Los portadores del VHB que requieren tratamiento con Hyrimoz deben ser vigilados de cerca para detectar signos y síntomas de infección activa por VHB a lo largo del tratamiento y durante varios meses tras la finalización del mismo. No se dispone de

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

datos adecuados sobre el tratamiento de pacientes portadores del VHB con tratamiento antivírico junto con el tratamiento antagonista del TNF para evitar la reactivación del VHB. En los pacientes que desarrollen una reactivación del VHB, se debe suspender Hyrimoz e iniciar un tratamiento antivírico eficaz con un tratamiento de apoyo adecuado.

Efectos neurológicos

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

Reacciones alérgicas

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

Inmunodepresión

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

Neoplasias malignas y trastornos linfoproliferativos

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

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

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

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

Se han identificado raros casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T poscomercialización en pacientes tratados con adalimumab. Este tipo raro de linfoma de linfocitos T tiene un curso de enfermedad muy agresivo y suele ser mortal. Algunos de estos linfomas hepatoesplénico de linfocitos T con adalimumab se han presentado en pacientes adultos jóvenes en tratamiento concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina utilizada para la enfermedad inflamatoria intestinal.

Debe examinarse detenidamente el posible riesgo que supone la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Hyrimoz. No puede excluirse el riesgo de que se desarrolle un linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en pacientes tratados con Hyrimoz.

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna. Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Hyrimoz de estos pacientes.

Todos los pacientes, y en particular los pacientes con antecedentes médicos de tratamiento inmunodepresor extensivo o los pacientes de psoriasis con

antecedentes de tratamiento con PUVA deben ser examinados para detectar la presencia de cáncer de piel no melanomatoso antes y durante el tratamiento con Hyrimoz.

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

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

No se han realizado estudios que incluyan a pacientes con antecedentes de neoplasia maligna o en los que se continúe el tratamiento con adalimumab tras el desarrollo de la neoplasia maligna. Por lo tanto, debe tenerse más cuidado al considerar el tratamiento con Hyrimoz de estos pacientes.

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

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

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

<u>Vacunaciones</u>

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

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

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

Insuficiencia cardíaca congestiva

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

Procesos autoinmunes

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

Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

toxicidades similares también puede ser el resultado de la combinación de anakinra y otros antagonistas del TNF. Por lo tanto, no se recomienda la combinación de adalimumab y anakinra.

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

Cirugía

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

Obstrucción en el intestino delgado

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

Pacientes de edad avanzada

La frecuencia de las infecciones graves entre los sujetos mayores de 65 años tratados con adalimumab (3,7 %) fue superior a la de los menores de 65 años (1,5 %). Algunos de estos tuvieron un desenlace mortal. Se debe prestar especial atención al riesgo de infección al tratar a personas de edad avanzada.

Población pediátrica

Consulte Vacunaciones más arriba.

Contenido de sodio

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

Reacciones adversas:

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Resumen del perfil de seguridad

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

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a efectos adversos durante la porción doble ciego y controlada de los estudios fundamentales fue del 5,9 % en el caso de los pacientes que tomaron adalimumab y del 5,4 % en el caso de los pacientes tratados como control.

Las reacciones adversas más frecuentes son las infecciones (como la nasofaringitis, la infección de las vías respiratorias altas y la sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picor, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

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

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

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

Población pediátrica

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de las reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización y se muestran por categoría de órgano, aparato o sistema y la frecuencia en la Tabla 7 a continuación: muy frecuentes (≥1/10); frecuente (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥1/1000 a < 1/100); raras (≥ 1/10 000 a < 1/1000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia. Se ha incluido la mayor frecuencia observada entre las diversas indicaciones. En la columna "Clasificación de órganos del sistema" aparece un asterisco (*) si en las secciones 4.3, 4.4 y 4.8 se ofrece más información al respecto.

Tabla 1. Efectos no deseados

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpesvirus)
	Frecuentes	Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis),

		infecciones fúngicas, infecciones de las articulaciones
	Poco frecuentes	**Infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis[1])**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)*	**Frecuente**	**Cáncer de piel. excluido el melanoma (incluyendo carcinoma basocelular y carcinoma epidermoide), neoplasma benigno**
	Poco frecuentes	**Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma****
	Raras	**Leucemia[1])**
	Frecuencia no conocida	**Linfoma hepatoesplénico de células T[1]), carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)[1]), Sarcoma de Kaposi**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	**Muy frecuente**	**Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia**
	Frecuente	**Leucocitosis, trombocitopenia**
	Poco frecuentes	**Púrpura trombocitopénica idiopática**

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

	Raras	**Pancitopenia**
Trastornos del sistema inmunológico	**Frecuente**	**Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)**
	Poco frecuentes	**Sarcoidosis[1]), vasculitis**
	Raras	**Anafilaxia[1])**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	**Muy frecuente**	**Incremento de lípidos**
	Frecuente	**Hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación**
Trastornos psiquiátricos	**Frecuente**	**Cambios de humor (incluyendo depresión), ansiedad, insomnio**
Trastornos del sistema nervioso*	**Muy frecuente**	**Cefalea**
	Frecuente	**Parestesia (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa**
	Poco frecuentes	**Accidente cerebrovascular[1]), temblores, neuropatía**
	Raras	**Esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré)[1])**
Trastornos oculares	**Frecuente**	**Alteración visual, conjuntivitis,**

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Trastornos gastrointestinales	**Muy frecuente**	**Dolor abdominal, náuseas y vómitos**
	Frecuente	**hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco**
	Poco frecuentes	**Pancreatitis, disfagia, edema facial**
	Raras	**Perforación intestinal[1])**
Trastornos hepatobiliares*	**Muy frecuente**	**Incremento de enzimas hepáticas**
	Poco frecuentes	**Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina**
	Raras	**Hepatitis, reactivación de la hepatitis B[1]), hepatitis autoinmune[1])**
	Frecuencia no conocida	**Fallo hepático[1])**
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	**Muy frecuente**	**Rash (incluyendo rash exfoliativo)**
	Frecuente	**Empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar)[1]), urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccemas), onicoclasia, hiperhidrosis,**

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

		alopecia[1]), prurito
	Poco frecuentes	**Sudores nocturnos, cicatrices**
	Raras	**El eritema multiforme[1]), síndrome de Stevens-Johnson[1]), angioedema[1]), vasculitis cutánea[1]), reacción liquenoide en la piel[1])**
	Frecuencia no conocida	**Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis[1])**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	**Muy frecuente**	**Dolor musculoesquelético**
	Frecuente	**Espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)**
	Poco frecuentes	**Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico**
	Raras	**Síndrome similar al lupus[1])**
Trastornos renales y urinarios	**Frecuente**	**Insuficiencia renal, hematuria**
	Poco frecuentes	**Nocturia**
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	**Poco frecuentes**	**Disfunción eréctil**
	Muy frecuente	**Reacción en el lugar de la inyección (incluyendo en el lugar de la inyección)**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

****Incluyendo los estudios de extensión abierta**

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

Hidrosadenitis supurativa

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

Uveítis

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de la inyección

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

Infecciones

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

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

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

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

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

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

Autoanticuerpos

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

Efectos hepatobiliares

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

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

En los ensayos de fase III controlados de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa con rango de duración del periodo de control de 4 a 52

semanas, se produjo un aumento de ALT ≥3 LSN en un 0,9 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 0,9 % de los pacientes del grupo de control.

En los ensayos de fase III de adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos pautas de dosificación ajustadas por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 x LSN en el 2,6 % (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunodepresores concomitantes inicialmente.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6 % de los pacientes del grupo de control, en pacientes con hidrosadenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de una dosis de 40mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo de control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 2,4 % en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que recibieron adalimumab, se notificaron además casos de insuficiencia hepática, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática,

como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmunitaria, en el periodo poscomercializacion.

En los ensayos clínicos controlados de fase III de adalimumab en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 LSN en un 1,8 % de los pacientes tratados con adalimumab y en un 1,8 % de los pacientes del grupo de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 X LSN en los ensayos clínicos fase III de Adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 0,3 % de los pacientes tratados con adalimumab y un 0,6 % de los pacientes del grupo de control, en pacientes con hidrosadenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En ensayos controlados con adalimumab (dosis inicial de 80 mg en la semana 0 seguido de una dosis de 40mg en semanas alternas empezando en la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una media de exposición de 166,5 días y 105,0 días, en tratamiento con adalimumab y pacientes del grupo de control respectivamente, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 x LSN en un 2,4 % en los pacientes tratados con adalimumab y un 2,4 % en los pacientes del grupo de control.

En el ensayo controlado de fase 3 de adalimumab en pacientes pediátricos con colitis ulcerosa (N = 93), que evaluó la eficacia y la seguridad de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) en semanas alternas (N = 31) y de una dosis de mantenimiento de 0,6 mg/kg (máximo de 40 mg) cada semana (N = 32), tras una dosis de inducción ajustada al peso corporal de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0 y la semana 1, y de 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 63), o una dosis de inducción de 2,4 mg/kg (máximo de 160 mg) en la semana 0, placebo en la semana 1, y 1,2 mg/kg (máximo de 80 mg) en la semana 2 (N = 30), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 1,1% (1/93) de los pacientes.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que recibieron adalimumab, se notificaron además casos de insuficiencia hepática, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática,

como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmunitaria, en el periodo Poscomercializacion.

Tratamiento simultáneo con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con adalimumab solo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Sobredosis

No se observó toxicidad limitante de la dosis durante los ensayos clínicos. El nivel de dosis más alto evaluado ha sido la administración intravenosa repetida de dosis de 10 mg/kg, que supone aproximadamente 15 veces la dosis recomendada.

Interacciones:

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Adalimumab se ha estudiado en los pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que toman adalimumab en monoterapia y los aquellos que están tomando metotrexato concomitante. La formación de anticuerpos fue menor cuando se administró adalimumab junto con metotrexato comparado con el uso en monoterapia. La administración de adalimumab sin metotrexato dio lugar a un aumento de la formación de anticuerpos, a una mayor eliminación y a una menor eficacia de adalimumab.

La combinación de adalimumab y de anakinra no está recomendada (ver "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

La combinación de adalimumab y de abatacept no está recomendada (ver "Administración simultánea de FARME biológicos o antagonistas del TNF").

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben considerar el uso de métodos anticonceptivos adecuados para evitar el embarazo y continuar su uso durante al menos cinco meses después del último tratamiento con Hyrimoz

Embarazo

Un gran número (aproximadamente 2100) de embarazos recogidos prospectivamente y expuestos a adalimumab que dieron lugar a nacimientos vivos con desenlaces conocidos, incluidos más de 1.500 expuestos durante el primer trimestre, no indica un aumento de la tasa de malformaciones en el recién nacido.

En un registro de cohortes prospectivo, se inscribieron 257 mujeres con artritis reumatoide (AR) o enfermedad de Crohn (EC) tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR o EC no tratadas con adalimumab. El principal criterio de valoración fue la prevalencia de los principales defectos congénitos. La tasa de embarazos que terminaron con al menos un niño nacido vivo con un defecto congénito importante fue de 6/69 (8,7 %) en las mujeres con AR tratadas con adalimumab y de 5/74 (6,8 %) en las mujeres con AR no tratadas (RP sin ajustar 1,31; IC 95 % 0,38-4,52) y 16/152 (10,5 %) en las mujeres con EC tratadas con adalimumab y 3/32 (9,4 %) en las mujeres con EC no tratadas (RP sin ajustar 1,14; IC 95 % 0,31-4,16). La RP ajustada (teniendo en cuenta las diferencias iniciales) fue de 1,10 (IC del 95 %: 0,45-2,73) con RA y EC combinadas. No hubo diferencias claras entre las mujeres tratadas con adalimumab y las no tratadas en lo que respecta a los criterios de valoración secundarios: abortos espontáneos, defectos congénitos menores, partos prematuros, tamaño en el nacimiento e infecciones graves u oportunistas, y no se notificaron bebés nacidos muertos ni neoplasias malignas. La interpretación de los datos puede verse afectada por las limitaciones metodológicas del estudio, entre ellas el pequeño tamaño de la muestra y el diseño no aleatorizado.

En un estudio sobre la toxicidad para el desarrollo realizado en monos, no hubo indicios de toxicidad materna, embriotoxicidad o teratogenicidad. No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad posnatal de adalimumab.

Debido a la inhibición del TNFα, adalimumab administrado durante el embarazo podría afectar a las respuestas inmunitarias normales del recién nacido. Adalimumab solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Adalimumab puede atravesar la placenta y entrar en el suero de los bebés nacidos de mujeres tratadas con adalimumab durante el embarazo. En consecuencia, estos bebés pueden tener un mayor riesgo de infección.

La administración de vacunas vivas (p. ej., vacuna BCG) a bebés expuestos a adalimumab en el útero hasta 5 meses después de la última inyección de adalimumab de la madre durante el embarazo.

Lactancia

La información limitada de las publicaciones indica que adalimumab se excreta en la leche materna en concentraciones muy bajas y la presencia de adalimumab en la leche materna es en concentraciones del 0,1 % al 1 % del nivel sérico materno. Si se administran por vía oral, las proteínas de inmunoglobulina G se someten a una proteólisis intestinal y tienen poca biodisponibilidad. No se prevén efectos en los recién nacidos/lactantes. En consecuencia, Hyrimoz puede utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos preclínicos sobre los efectos del adalimumab en la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas Hyrimoz puede tener una influencia pequeña en la capacidad de conducir y utilizar máquinas Puede aparecer vértigo y deterioro de la vista tras la administración de Hyrimoz.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg de adalimumab cada 2 semanas como una dosis única por inyección subcutánea. El metotrexato se debe continuar durante el tratamiento con Hyrimoz.

Los glucocorticoides, los salicilatos, los antiinflamatorios no esteroideos, o los analgésicos se pueden continuar durante el tratamiento con Hyrimoz. En cuanto a la combinación con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad aparte de metotrexato.

En monoterapia, algunos pacientes que experimentan una disminución de la respuesta a Hyrimoz 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de adalimumab cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Interrupción del tratamiento

Puede ser necesario interrumpir el tratamiento, por ejemplo, antes de una operación o si se produce una infección grave. Los datos disponibles indican que la reintroducción de adalimumab después de una interrupción de 70 días o más dio lugar a una respuesta clínica de la misma magnitud y a un perfil de seguridad similar al de antes de la interrupción del tratamiento.

Espondilitis anquilosante, espondilo artritis axial sin indicios radiográficos de la EA y artritis psoriásica.

La dosis recomendada de Hyrimoz para los pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin indicios radiográficos de la EA y para los pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada 2 semanas como dosis única por inyección subcutánea.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se suele alcanzar en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Psoriasis

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos es una dosis inicial de 80 mg administrados por vía subcutánea, seguido de 40 mg por vía subcutánea cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial.

La continuación del tratamiento más allá de 16 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no hayan respondido en este periodo de tiempo.

Después de 16 semanas, los pacientes con respuesta inadecuada a Hyrimoz de 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas. Los beneficios y riesgos de la continuación del tratamiento de 40 mg semanales u 80 mg cada dos semanas se deben reconsiderar detenidamente en un paciente con una respuesta inadecuada tras el aumento de la dosis.

Si la respuesta adecuada se consigue con 40 mg cada semana o 80 mg cada dos semanas, la dosis se puede reducir a 40 mg cada dos semanas.

Hidrosadenitis supurativa

La pauta posológica recomendada de Hyrimoz para los pacientes adultos con hidrosadenitis supurativa (HS) es de 160 mg al principio, el día 1 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), seguidos de 80 mg dos semanas más tarde, el día 15 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas más tarde (día 29) continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (como dos inyecciones de 40 mg en un día).

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Hyrimoz, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Hyrimoz.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en pacientes que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, se podrá volver a introducir Hyrimoz 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente.

Enfermedad de Crohn

La pauta posológica de inducción de Hyrimoz recomendada para pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la semana 0 seguida de 40 mg en la semana 2. En caso de que se necesite una respuesta más rápida al tratamiento, se puede utilizar la pauta posológica de 160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos), 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día), sabiendo que el riesgo de efectos adversos es mayor durante la inducción.

Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea. Como alternativa, si un paciente ha dejado de tomar Hyrimoz y los signos y síntomas de la enfermedad reaparecen, se puede volver a administrar Hyrimoz. Hay poca experiencia sobre la reanudación de la administración después de más de 8 semanas desde la dosis anterior.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Hyrimoz 40 mg cada dos semanas pueden beneficiarse de un aumento de la dosis a 40 mg de Hyrimoz cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Algunos pacientes que no han respondido en la semana 4 se pueden beneficiar del tratamiento de mantenimiento continuado hasta la semana 12. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Colitis ulcerosa

La pauta posológica de inducción de Hyrimoz recomendada para los pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a grave es de 160 mg la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40 mg en un día o como dos inyecciones de 40 mg por día durante dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40 mg en un día). Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas por inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, se pueden ir disminuyendo progresivamente los corticoesteroides conforme a las directrices de la práctica clínica.

Algunos pacientes que experimenten una disminución de su respuesta a Hyrimoz 40 mg cada dos semanas se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Hyrimoz cada semana o a 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica por lo general se consigue en 2-8 semanas de tratamiento. El tratamiento con Hyrimoz no se debe continuar en pacientes que no han respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

Uveítis

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes adultos con uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguido de 40 mg cada dos semanas empezando una semana después de la dosis inicial. La experiencia en el inicio del tratamiento con adalimumab solo es limitada. El tratamiento con Hyrimoz puede iniciarse en combinación con corticoesteroides o con otros inmunomoduladores no biológicos.

Los corticoesteroides concomitantes pueden ir disminuyendo progresivamente conforme a la práctica clínica, comenzando dos semanas después de iniciar el tratamiento con Hyrimoz.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal o hepática

Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones sobre la dosis.

Población pediátrica

Hyrimoz solo está disponible en forma de jeringa precargada/pluma precargada 40 mg. Por lo tanto, no es posible administrar Hyrimoz a los pacientes pediátricos que requieran menos de una dosis completa de 40 mg. Si se requiere una dosis alternativa, se deben utilizar otros productos de adalimumab que ofrezcan esa opción.

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de los 2 años de edad

La dosis recomendada de Hyrimoz para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). Hyrimoz se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 2. Dosis de Hyrimoz para los pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del paciente	Pauta Posológica
10 kg hasta < 30 Kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Nota: Hyrimoz solo está disponible en forma de jeringa precargada de 40 mg y pluma precargada 40 mg.

Por lo tanto, no es posible administrar Hyrimoz a los pacientes que requieran menos de una dosis completa de 40 mg.

Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica, generalmente, se alcanza en un plazo de 12 semanas de tratamiento. El tratamiento continuado debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente que no ha respondido en el plazo de ese periodo de tiempo.

No hay un uso relevante de en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

<u>Artritis asociada a entesitis</u>

La dosis recomendada de Hyrimoz para los pacientes con artritis asociada a la entesitis a partir de 6 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 2). Hyrimoz se administra cada dos semanas mediante inyección subcutánea.

Tabla 3. Dosis de Hyrimoz para los pacientes con artritis asociada a la entesitis

Peso del paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 Kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes con artritis asociada a entesitis menores de 6 años.

<u>Artritis psoriásica y espondiloartritis axial, incluida la espondilitis anquilosante</u>

No existe un uso pertinente de adalimumab en la población pediátrica para las indicaciones de la espondilitis anquilosante y la artritis psoriásica.

<u>Psoriasis en placas pediátrica</u>

La dosis recomendada de Hyrimoz para los pacientes con psoriasis en placas de 4 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Hyrimoz se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 4. Dosis de Hyrimoz para los pacientes pediátricos con psoriasis en placas

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Peso del paciente	Pauta Posológica
15 kg hasta < 30 Kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas

La continuación del tratamiento durante más de 16 semanas se debe considerar detenidamente en un paciente que no ha respondido en este periodo de tiempo.

En caso de que esté indicado el tratamiento con adalimumab, se deben seguir las indicaciones anteriores en cuanto a la dosis y la duración del tratamiento.

Se ha evaluado la seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placas durante una media de 13 meses.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 4 años para esta indicación.

Hidrosadenitis supurativa adolescente (a partir de los 12 años de edad, con un peso mínimo de 30 kg)

No hay ningún ensayo clínico con adalimumab en pacientes adolescentes con HS. La posología de adalimumab en estos pacientes se ha determinado a partir del modelado y la simulación farmacocinética.

La dosis recomendada de Hyrimoz es de 80 mg la semana 0, seguido de 40 mg en semanas alternas comenzando en la semana 1 mediante inyección subcutánea.

En los pacientes adolescentes con respuesta inadecuada a 40 mg de Hyrimoz cada dos semanas se puede considerar un aumento de la dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se puede continuar con antibióticos durante el tratamiento con Hyrimoz, si es necesario. Se recomienda que el paciente utilice diariamente un lavado antiséptico tópico en sus lesiones de HS durante el tratamiento con Hyrimoz.

La continuación del tratamiento más allá de 12 semanas debe ser reconsiderado detenidamente en un paciente sin mejora en este periodo de tiempo.

Si se interrumpe el tratamiento, puede volver a introducirse Hyrimoz según corresponda.

El beneficio y el riesgo de continuar el tratamiento a largo plazo se deben evaluar periódicamente (véanse los de adultos).

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 12 años en esta indicación.

<u>Enfermedad de Crohn pediátrica</u>

La dosis recomendada de Hyrimoz para los pacientes con enfermedad de Crohn de 6 a 17 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 4). Hyrimoz se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 5. Dosis de adalimumab para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento empezando en la semana 4
< 40 Kg	40mg en la semana 0 y 20mg en la semana 2 En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis: 80mg en la semana 0 y 40mg en la semana 2	_
≥ 40 kg	80mg en la semana 0 y	40mg en semanas alternas

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

	40mg en la semana 2 **En caso de que sea necesario dar una respuesta más rápida al tratamiento sabiendo que el riesgo de efectos adversos puede ser mayor con el uso de la dosis de inducción más alta, se puede utilizar la siguiente dosis:** **160mg en la semana 0 y** **80mg en la semana 2**	

Los pacientes con respuesta insuficiente se pueden beneficiar de un aumento en la dosis:

• ≥ 40 kg: 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas

El tratamiento continuado debe ser considerado detenidamente en un sujeto que no responde en la semana 12.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 6 años para esta indicación.

<u>Colitis ulcerosa pediátrica</u>

La dosis recomendada de Hyrimoz para pacientes de 6 a 17 años con colitis ulcerosa se basa en el peso corporal (Tabla 6). Hyrimoz se administra mediante inyección subcutánea.

Tabla 6. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con colitis ulcerosa

Peso del paciente	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento

		Comienza en la semana 4
< 40 Kg	• **80 mg en la semana 0 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día) y** • **40mg en la semana 2 (administrados como una inyección de 40mg)**	• **40 mg en semanas alternas**
≥ 40 kg	• **160 mg en la semana 0 (administrados como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg al día en dos días consecutivos) y** • **80mg en la semana 2 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día)**	• **80 mg en semanas alternas**

El tratamiento continuado tras 8 semanas se debe reconsiderar, de forma cuidadosa, en pacientes que no muestran signos de respuesta transcurrido este tiempo.

El uso de adalimumab en niños menores de 6 años para la indicación no es relevante.

<u>Uveítis pediátrica</u>

La dosis recomendada de Hyrimoz para los pacientes pediátricos con uveítis a partir de 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 7). Hyrimoz se administra mediante inyección subcutánea.

En la uveítis pediátrica no hay experiencia en el tratamiento con adalimumab sin el tratamiento concomitante con metotrexato.

Tabla 7. Dosis de Hyrimoz para pacientes pediátricos con uveítis

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Peso del paciente	Pauta Posológica
< 30 Kg	-
≥ 30 kg	40 mg en semanas alternas en combinación con metrotrexato

Cuando se inicia el tratamiento con Hyrimoz, se puede administrar una dosis de carga de 40 mg para los pacientes < 30 kg u 80 mg para los pacientes ≥ 30 kg una semana antes del inicio del tratamiento de mantenimiento. No se dispone de datos clínicos sobre el uso de una dosis de carga de adalimumab en niños < 6 años de edad.

No existe un uso relevante de adalimumab en niños menores de 2 años en esta indicación.

Se recomienda que se evalúen anualmente los beneficios y riesgos del tratamiento a largo plazo continuado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10 y 8.1.13.0.N30

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 5.0 para el producto Hyrimoz, se solicita al interesado:

1. Diligenciar completamente la sección correspondiente a PGR del FORMATO DE PRESENTACION DE SOLICITUD UNIFICADA DE EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA Y REGISTRO SANITARIO PARA MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS ASS-RSA-FM110
2. Allegar en idioma español la Tarjeta de recordatorio para pacientes adultos y pediátricos propuesta como MMR adicional.

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

3.2.2.2 YRIVIAK® 5 mg / 0,2 mL SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

Expediente : 20304746
Radicado : 20241342514
Fecha : 31/12/2024
Interesado : LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F.

Composición:

Cada vial de Yriviak® contiene:

Bevacizumab*…….. 5 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

YRIVIAK® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) y la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD).

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado 20241342514

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241342514, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con fines de obtención de registro sanitario; asimismo, aprobación de inserto versión 1 allegado mediante Radicado 20241342514, para el medicamento Yriviak®, principio activo bevacizumab 5 mg / 0.2 mL, en las indicaciones: *"YRIVIAK® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) y la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD)".*

La Sala encuentra que como soporte presenta estudios preclínicos comparados con otro biosimilar (Lumiere®) y dos estudios de toxicidad de dosis repetidas (uno en

ojos de conejo) que incluyeron como comparador Avastin®. Utiliza la misma sustancia activa que bevacizumab Hetero®, adecuada para administración intravítrea en Argentina por Laboratorio Ritchmond.

Como soporte clínico principal presenta estudio de un solo brazo en 35 pacientes mayores de 50 años con diagnóstico de enfermedad macular asociada a la edad, justifica tamaño de muestra con base en resultados de estudio CATT (ganancia en agudeza visual desde basal (60 letras DE 13) hasta 1 año de 8 letras), justifica no usar comparador debido a que se conoce la eficacia de bevacizumab en estudio comparativos vs ranibizunab (CATT e IVAN). En la primera etapa se administró por vía intravítrea una dosis de 1.25 mg de bevacizumab en 0.05 ml de solución a 10 pacientes para verificar tolerabilidad, seguridad y reacciones adversas; en la segunda etapa se administró la misma dosis a los demás pacientes que ingresaron al estudio, seguido de dosis adicionales cada 4 a 6 semanas durante 12 meses. Como resultados informa cambio en la mejor agudeza visual corregida (BCVA) desde basal mediana fue 56.5 letras (rango intercuartílico-RIC- 37 a 68.5), a los 6 meses tuvieron una mediana de 67.5 letras (RIC 44 a 77), la diferencia fue de 11 letras, p valor 0.0001. A los 12 meses la mediana 68 letras (RIC 49-77) con una ganancia de 11.5 letras, p 0.0029, en los 34 pacientes que completaron la evaluación final y 69 (RIC 51-79) con una ganancia de 12.5 letras, p 0.0005 para los 31 pacientes que completaron todas las visitas del estudio. La mediana del espesor macular basal fue 417 micrones (RIC 270-530) y a los 6 meses fue 352 micrones (RIC 305-384), la reducción del espesor fue de 62 micrones, p valor 0.0001. A los 12 meses la mediana fue 360 micrones (RIC 318-407) con una reducción de 56.5, p 0.0362, en los 34 pacientes que completaron la evaluación final y 360 (RIC 312-398) con una reducción de 57 micrones, p 0.0052 para los 31 pacientes que completaron todas las visitas del estudio. La calidad de vida asociada a la visión evaluada con el cuestionario VFQ-25 basal tuvo una mediana de 66 puntos (RIC 56-78), a los 6 meses 67.7 puntos (RIC 57.7-78.5), diferencia entre medianas fue de 1.7 puntos, p valor 0.48. A los 12 meses la mediana del VFQ-25 fue 71.25 puntos (RIC 57.8-80.0), lo que implicó una ganancia de 5.25 puntos, p 0.29 en el grupo del que completaron la última visita y 72.5 (RIC 57.8-82.5) p 0.18 para los que completaron todas las visitas del estudio. En relación con la seguridad de informa que se presentaron 28 eventos adversos en 19 participantes, 7 de los cuales fueron serios, uno fue relacionado con el procedimiento. Los EA no serios reportados no estuvieron relacionados con el tratamiento. De los 7 eventos adversos serios reportados durante los 12 meses de tratamiento dos fueron considerados relacionados con el medicamento en estudio. Uno fue un caso de endoftalmitis que

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

se considera un evento adverso relacionado al procedimiento y no al producto en sí y el otro fue un accidente cerebrovascular.

Presenta estudio que compara bevacizumab Hetero® (comercializado como Cizumab® y Bevaas®) vs Avastín® en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, abierto, que incluyó 137 pacientes (117 evaluados para eficacia), 24 semanas de tratamiento [8 ciclos con régimen XELOX (cada ciclo 3 semanas) o 12 ciclos con régimen FOLFOX-4 (cada ciclo 2 semanas) distribuidos 2:1 para recibir bevacizumab Hetero® o Avastin®. Como resultado principal se informa que en 117 pacientes evaluados para eficacia se obtuvo tasa de control de la enfermedad (DCR) de 100%, 96,97%, 98,04% y 89,80% para Hetero-Bevacizumab en la semana 6, semana 12, semana 18 y semana 24, respectivamente, en comparación con 97,30%, 94,12%, 85,19% y 70,37% para Roche- Bevacizumab. Se evaluaron parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos (nivel de VEGF) en 37 pacientes, en todos se evaluó inmunogenicidad, calidad de vida, y seguridad, No se encontraron diferencias en seguridad.

Presenta información de estudio "puente" (NCT03919448) en el que se comparó Zutrab® (producto adecuado por Ritchmond, intresado), Avastin® y Cizumab® (producto Bevacizumab de Hetero), Estudio clínico de Fase I de Farmacocinética y Seguridad Comparada de Bevacizumab, doble ciego, randomizado, de grupos paralelos y balanceado. Que incluyó 90 voluntarios sanos quienes recibieron dosis única de bevacizumab 1 mg/kg IV en voluntarios sanos y se distribuyeron en tres grupos: Zutrab® [Producto Test 1 envasado local], Avastin® [Producto Referencia local] y Cizumab® [Producto Test 2 elaborado y envasado por Hetero en India]. Para la comparación Zutrb vs Avastin se encontró cociente de Cmax 101,55 (IC 90% 90.19 a 114.34); cociente ABC 0-t 90.82 (IC 90% 81.21 a 101.57); y cociente de ABC o a infinito 90.46 (IC 90% 80.64 a 101.47), valores dentro del rango de aceptación de 80-125%; comparación Cizumab vs Avastin se encontró cociente de Cmax 100.95 (IC 90% 89.75 a 113.55); cociente ABC 0-t 94.87 (IC 90% 84.91 a 105.99); y cociente de ABC o a infinito 95.02 (IC 90% 84.80 a 106.49), valores dentro del rango de aceptación de 80-125%; comparación Zutrab vs Cizumab se encontró cociente de Cmax 100.59 (IC 90% 88.16 a 114.77); cociente ABC 0-t 95.73 (IC 90% 84.82 a 108.05); y cociente de ABC o a infinito 95.19 (IC 90% 84.17 a 107.67), valores dentro del rango de aceptación de 80-125%. Los autores concluyen similaridad cinética y de seguridad entre Zutrab, Cizumab y Avastin.

También allega estudio fase IV post comercialización para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la formulación comercializada de Cizumab® en tumores sólidos, concluye eficacia y seguridad, que incluyó 203 pacientes que recibieron Cizumab para tratamiento de cáncer (84 tenían cáncer colorrectal metastásico, 47 presentaban cáncer de pulmón no microcítico no escamoso, 03 pacientes tenían glioblastoma, 11 tenían carcinoma metastásico de células renales, 56 presentaban carcinoma metastásico de cuello uterino y 02 tenían carcinoma de colon sigmoideo, ovario y recto). Se informa que En la población ITT, la respuesta completa (RC), la respuesta parcial (PR), la enfermedad estable (SD) y la enfermedad progresiva (PD) se presentaron en el 18,3 %, 22,6 %, 9,6 % y 8,7 % de los pacientes, respectivamente. En relación con la seguridad informa que un total de 121 (59,6 %) pacientes informaron 336 eventos adversos durante el informe del presente estudio; La mayoría de los AE notificados fueron trastornos generales y alteraciones del sistema en el lugar de administración (32,5 %), seguidos por trastornos gastrointestinales (30 %), trastorno hemático y linfático (17,7 %), trastorno del sistema nervioso (12,8 %) e investigación (9,4 %). Los eventos adversos más frecuentes informados durante este estudio fueron diarrea, astenia, cefalea, dolor, neutropenia y vómitos. La mayoría de los AE fueron de intensidad leve a moderada. De los 336 eventos adversos registrados, 14 fueron serios (SAE) informados por 13 pacientes. De estos SAE, se informaron 06 muertes que no estaban relacionadas con la medicación del estudio. Los SAE restantes fueron resueltos. No surgieron nuevas señales de seguridad.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la información farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición:

Cada vial de Yriviak® contiene:

Bevacizumab*……. 5 mg

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Bevacizumab (Yriviak®) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa) y la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD).

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Dosificación y Grupo etario

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

YRIVIAK® se presenta en un vial para un solo uso, y debe ser administrado únicamente por inyección intravítrea.

Este medicamento es estéril y no contiene conservantes, por lo tanto, una vez extraída la dosis única del frasco ampolla, debe descartarse el sobrante por los medios adecuados, según la norma local vigente. Administrar más de una inyección a partir de un mismo vial conlleva el riesgo de contaminación del producto y de una subsecuente infección ocular.

YRIVIAK® debe ser administrado por un oftalmólogo calificado y con experiencia en inyecciones intravítreas. Será responsabilidad del médico el almacenamiento adecuado indicado entre 2 y 8°C, la preparación bajo condiciones asépticas y la aplicación del medicamento. Antes de administrar YRIVIAK® se debe comprobar visualmente la ausencia de partículas y decoloración.

<u>Posología</u>

La dosis recomendada de YRIVIAK® es de 0,05 ml (equivalente a 1,25 mg de bevacizumab), administrado en forma de inyección intravítrea única. El intervalo entre dos dosis inyectadas en el mismo ojo debe ser como mínimo de cuatro semanas.

YRIVIAK® oftálmico es de administración inyectable intravítrea y por tanto debe administrarlo un oftalmólogo con experiencia en este tipo de aplicación.

Como esquema recomendado se sugiere iniciar con una inyección al mes, durante 3 meses, continuando hasta que no se observen signos de actividad de la enfermedad, es decir, ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado.

A partir de ese momento, los intervalos de monitorización y tratamiento se deben determinar según criterio médico y basar en la actividad de la enfermedad, valorada mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos.

En caso de que los parámetros visuales y anatómicos indiquen a criterio médico que el paciente no se está beneficiando del tratamiento, se debe interrumpir el tratamiento con YRIVIAK®.

La monitorización para determinar la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, control funcional o técnicas de imagen (por ejemplo, la tomografía de coherencia óptica o angiografía fluorescente).

Dosificación en poblaciones especiales

Empleo en pediatría

Dado que la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la alteración visual debida aledema macular diabético (EMD) corresponden a patologías de la adultez, no se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños y adolescentes.

Empleo en ancianos

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal

YRIVIAK® oftálmico no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, dado que la exposición sistémica sería menor en el caso de inyección intravítrea, y que la vía renal no sería predominante como mecanismo de eliminación, no es necesario ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, dado que la exposición sistémica sería menor en el caso de inyección intravítrea, y que el hígado no sería el órgano principal de eliminación, no se considera necesario ninguna consideración especial en esta población.

Modo de administración

Como con todos los productos por vía parenteral, antes de administrar YRIVIAK® se debe comprobar visualmente que no contenga partículas ni haya sufrido cambios de color, situaciones en las que deberá descartarse. (Ver Modo de preparación)

El procedimiento de inyección en condiciones de asepsia implica la antisepsia quirúrgica de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefaróstato estéril (o equivalente) y un equipo de paracentesis estéril disponible como precaución.

Previo a la inyección intravítrea, se deberán evaluar detenidamente los antecedentes personales del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Antes de la inyección se debe administrar una anestesia adecuada (por ejemplo, proparacaína) y

un microbicida tópico de amplio espectro (como gatifloxacina) para desinfectar la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular, de acuerdo con la práctica médica. Se recomienda que el paciente realice de modo ambulatorio profilaxis preoperatoria con antimicrobiano tópico de amplio espectro y continúe con el tratamiento luego de la administración de YRIVIAK®.

La aguja para inyección se deberá introducir entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo ocular. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml. Las siguientes inyecciones deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

Tras la inyección, no intente tapar la aguja con el capuchón ni la separe de la jeringa. Elimine la jeringa utilizada junto con la aguja en un contenedor de objetos punzantes o elimine de acuerdo con la normativa local.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes de la formulación.**
- **Hipersensibilidad a los productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.**
- **Pacientes con infecciones oculares o perioculares, o con sospecha de ellas.**
- **Pacientes con inflamación intraocular grave.**

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad;

***A* fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto deben estar claramente registrados (o mencionados) en la historia clínica del paciente.**

Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea:

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de bevacizumab se han asociado a en oftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentario de la retina, incremento de la presión intraocular, hemorragias intraoculares, inflamación intraocular, desgarro retiniano, progresión de cataratas y catarata traumática iatrogénica, atrofia del globo ocular. Recuerde que la administración de YRIVIAK® siempre debe realizarse con técnicas asépticas adecuadas. Así mismo, durante la semana posterior a la inyección, se debe realizar seguimiento de los pacientes, para

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

poder administrar un tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (dolor, disminución de visión, ojo rojo, sensibilidad a la luz) o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular durante los primeros minutos luego de la aplicación de bevacizumab, con tendencia a la normalización a los pocos minutos. Sin embargo, en casos aislados este descenso no sucedió hasta pasados los 30 minutos. Dado que otros anti-VEGF también se han asociado a este evento, se sugiere monitorizar la presión intraocular y la perfusión de la cabeza del nervio óptico, instaurando el tratamiento adecuado en caso de ser necesario.

Hemorragias

El uso intraocular podría asociarse a hemorragia intraocular, que en casos severos puede generar desprendimiento de retina con pérdida de la visión.

Inmunogenicidad

Como con otros anticuerpos monoclonales, existe el desarrollo potencial de reacciones inmunes con YRIVIAK®.

Se debe instruir a los pacientes para notificar si la inflamación intraocular se agrava, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

Uso concomitante con otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular).
No se deberá administrar YRIVIAK® con otros medicamentos anti-VEGF, ya sean sistémicos u oculares, en simultáneo.

Uso simultáneo en ambos ojos

No se ha estudiado la inocuidad ni eficacia de la administración del tratamiento con bevacizumab intravítreo en ambos ojos a la vez.

Uso en población pediátrica

Dado que la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la alteración visual debida al edema macular diabético (EMD) corresponden a patologías de la adultez,

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

no se han realizado estudios que determinen su eficacia y seguridad en esta población.

Hipertensión

Aunque la dosis por vía oftálmica es inferior a la administrada por infusión endovenosa, se debe controlar adecuadamente la hipertensión preexistente antes de comenzar el tratamiento con YRIVIAK®. No existe información del efecto de YRIVIAK® en pacientes con hipertensión no controlada al inicio de la terapia. Generalmente se recomienda monitorizar la tensión arterial durante el tratamiento.

Tromboembolismo arterial

El tratamiento de bevacizumab podría predisponer a tromboembolismo arterial (accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio e infarto de miocardio). Se debe tener precaución cuando se traten pacientes con antecedentes de tromboembolismo arterial, diabetes o sean mayores de 65 años. Se debe interrumpir permanentemente el tratamiento de los pacientes que sufran reacciones tromboembólicas arteriales.

Trombosis venosa profunda

Los pacientes tratados con YRIVIAK® pueden tener el riesgo de sufrir trombosis venosa profunda. Evitar la administración del producto en pacientes con antecedentes de trombosis venosas.

Insuficiencia ovárica/Fecundidad

El uso por vía endovenosa de bevacizumab para tratamiento oncológico, es decir a dosis muy superiores a las utilizadas por vía intravítrea, puede afectar la fecundidad femenina. Por lo tanto, antes de comenzar el tratamiento con YRIVIAK® se debe informar a las mujeres en edad fértil sobre este riesgo y eventualmente brindar estrategias de preservación de la fecundidad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

FECUNDIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

YRIVIAK® intravítreo no está indicado en mujeres en edad reproductiva, durante el embarazo ni en la lactancia. En caso de exposición a dicho fármaco, los datos clínicos no son suficientes para excluir un efecto teratogénico.

Interacciones:

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se realizaron estudios de interacción entre bevacizumab intravítreo indicado para degeneración macular relacionada con la edad y otros fármacos de administración sistémica. Como la exposición sistémica de bevacizumab después del uso oftálmico es baja, el riesgo de interacciones farmacológicas sistémicas también es bajo.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La administración de YRIVIAK® puede inducir trastornos visuales pasajeros que podrían afectar la capacidad para conducir o utilizar maquinas.

La influencia de bevacizumab sistémico sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas es nula o insignificante.

Si los pacientes experimentan síntomas que afectan a su visión o concentración, o su capacidad de reacción, deben ser advertidos de no conducir y utilizar máquinas hasta que estas manifestaciones desaparezcan.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El uso intravítreo local de bevacizumab a dosis mucho más bajas que las utilizadas para el tratamiento sistémico en indicaciones de cáncer conlleva un menor riesgo de eventos adversos sistémicos.

Se describe a continuación el perfil de seguridad de bevacizumab oftálmico descripta por una revisión sistemática que reúne 11.018 administraciones intravítreas de bevacizumab en 4.882 pacientes y un seguimiento medio de 5 meses (rango 3-24 meses).

Las reacciones adversas fueron (frecuencia de cada manifestación cada 100 inyecciones y su respectivo intervalo de confianza del 95%):

- **Endoftalmitis: 0,05 (95% IC: 0,03-0,10), con una tasa acumulativa de 0,04 (95% IC: 0,02-0,14).**
- **Desprendimiento de retina: 0,07 (95% IC: 0,04-0,12); desprendimiento sobre el epitelio pigmentario retiniano (EPR): 0,07 (95% IC: 0,08-0,28) y desgarros sobre EPR: 0,27 (95% IC: 0,18-0,38).**
- **Reacciones inflamatorias de cámara anterior en conjunto, tales como iritis, iridociclitis, uveítis y/o vitreítis:0,25 (95% IC: 0,16-0,35)**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- **Incremento en la presión intraocular (PIO): 0,15 (95% IC: 0,06-0,20): este incremento se observó durante los primeros 2 o 3 minutos luego de la aplicación de bevacizumab, registrado donde el descenso inferior a 30 mm Hg no sucedió hasta pasados los 30 minutos. con tendencia a la normalización en los minutos siguientes excepto en un paciente**
- **Además del efecto a corto plazo del bevacizumab sobre la PIO, se han evaluado los cambios a largo plazo sin encontrar cambios significativos entre la PIO basal y la medida en 29 ojos tras múltiples aplicaciones de bevacizumab (entre 2 y 4) durante 6 meses de seguimiento. Hemorragias intraoculares (subrretinales o vítreas): 0,10 (95% IC: 0,05-0,18): esta podría ser una complicación asociada al curso natural o la patogenia de las enfermedades retinianas neovasculares subyacentes.**
- **Progresión a cataratas: 0.05 (95% IC: 0,01-0,10).**

Otros efectos adversos leves comúnmente reportados a los antiangiogénicos en general son el disconfort ocular y alteraciones conjuntivales, casi todos ocurridos con una tasa acumulativa menor al 5%.

A nivel sistémico, la tasa de eventos adversos cardiovasculares acumulada cada 100 aplicaciones intravítreas de bevacizumab es de 0,05 (95% IC: 0,01-0,10): seis pacientes tratados murieron por infarto de miocardio y cuatro presentaban comorbilidades (hipertensión, enfisema pulmonar, ACV y cardiomiopatía luego de enfermedad prolongada).

La tasa de enfermedades vasculares cada 100 aplicaciones, como trombosis venosa profunda, aneurisma de la arteria ilíaca y trombosis de la arteria femoral fue de 0,03 (95% IC: 0,01-0,08): uno de los pacientes tratados tenía historia de trombosis venosa profunda.

La tasa de eventos hipertensivos corresponde a 0,15 (95% IC: 0,10-0,21), observándose que en tres de los casos la presión sistólica superaba los 200 mm Hg. En un estudio que siguió a los pacientes con monitoreo ambulatorio de la TA se detectó un incremento significativo en la tensión arterial tras la 1°, 3° y 6° semanas en un estudio, no observándose esta significancia en otros dos estudios.

A nivel del sistema nervioso central la tasa de accidente cerebrovascular (ACV) y accidente isquémico transitorio (AIT) cada 100 inyecciones de bevacizumab fue de 0,07 (95% IC: 0,03-0,11). Uno de los pacientes que presentó ACV tenía historia previa de este evento y desarrolló un ACV a la sexta dosis de tratamiento. Otro paciente con hiperlipidemia no controlada sufrió un AIT un día después del tratamiento. Se

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

reportaron 4 muertes por ACV, 2 de los cuales tenían otras comorbilidades: un paciente había tenido infarto de miocardio previo, y el segundo rechazó tratamiento por fibrilación auricular preexistente con trombosis mural.

El riesgo de eventos tromboembólicos, incluidos el infarto agudo de miocardio no fatal, y ACV no fatal, así como muerte por causa desconocida, fue de 0,07 (95% IC: 0,03-0,14).

Eventos hemorrágicos serios y no serios sucedieron tras el uso endovenoso de bevacizumab. En el análisis mencionado no se reportaron hemorragias sistémicas tras el uso intravítreo de bevacizumab.

En un análisis retrospectivo llevado a cabo en Argentina sobre 6040 casos de inyecciones intravítreas de bevacizumab se encontró que la frecuencia de endoftalmitis fue de 0,03%. En un caso, los signos y síntomas aparecieron a los 2 días de la aplicación y un segundo caso, a los 10 días. Los microorganismos aislados fueron *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa-negativo* respectivamente.

A continuación, se tabulan los eventos adversos reportados en un estudio clínico de no inferioridad de bevacizumab vs ranibizumab sobre 1208 pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular:

Evento adverso	Bevacizumab esquema mensual (n=286)	Bevacizumab según necesidad, con evaluación mensual (n=300)
Evento sistémico serio		
Muerte por cualquier causa	4 (1,4%)	11 (3,7%)
Evento aterotrombótico	6 (2,1%)	8 (2.7%)
IAM no fatal	2 (0,7%)	1 (0,3%)
ACV no fatal	2 (0,7%)	2 (0,7%)

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Muerte por causas vasculares **(se incluyen las muertes después de un IAM, ACV o paro cardíaco)**	**2 (0,7%)**	**5 (1,7%)**
Eventos trombóticos venosos	**4 (1,4%)**	**1 (0,3%)**
Evento isquémico transitorio	**0**	**3 (1,0%)**
Hipertensión	**2 (0,7%)**	**0**
≥ 1 de un evento sistémico serio	**64 (22,4%)**	**77 (25,7%)**
Sistema de clasificación de órganos MedDRA		
Desorden cardíaco	**16 (5,6%)**	**13 (4,3%)**
Infección	**11 (3,8%)**	**18 (6,0%)**
Desórdenes del sistema nervioso	**9 (3,1%)**	**9 (3,0%)**
Lesión o complicación del procedimiento	**11 (3,8%)**	**9 (3,0%)**
Neoplasia benigna o maligna	**5 (1,7%)**	**9 (3,0%)**
Procedimientos médicos o quirúrgicos	**6 (2,1%)**	**8 (2,7%)**
Desorden gastrointestinal	**6 (2,1%)**	**9 (3,0%)**
Otras clases de órganos o sistemas	**26 (9,1%)**	**28 (9,3%)**
Eventos oculares		

Endoftalmitis	**4 (1,4%)**	**0**
Pseudoendoftalmitis	**0**	**0**

<u>Experiencia Poscomercializacion (información disponible del uso de bevacizumab oncológico fraccionado para su uso en patologías oculares).</u>

Se han notificado casos individuales y brotes de eventos adversos oculares graves tras el uso intravítreo fuera de indicación de bevacizumab formulado en viales aprobados para su administración intravenosa en pacientes con cáncer. Estas reacciones incluyeron endoftalmitis infecciosa, inflamación intraocular como endoftalmitis estéril, uveítis, y vitritis, desprendimiento de retina, desgarro del epitelio pigmentos o de la retina, presión intraocular aumentada, hemorragia intraocular como hemorragia del vítreo o hemorragia retiniana y hemorragia conjuntival. Algunas de estas reacciones han conllevado a pérdida de visión en diferentes grados, incluyendo ceguera permanente.

<u>Efectos sistémicos tras uso intravítreo</u>

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales seguidos de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

<u>Anomalías de laboratorio</u>

La disminución del recuento de neutrófilos y de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

A través de los ensayos clínicos, en pacientes con indicación oncológica tratados con bevacizumab, aparecieron las siguientes anomalías de laboratorio de Grados 3 y 4 (NCI-CTCAE v. 3) con al menos un 2% de diferencia en comparación con los grupos control correspondientes: hiperglucemia, disminución de hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento del Índice Normalizado Internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los incrementos transitorios de la creatinina sérica (que oscila entre 1,5 a 1,9 veces el nivel basal), con y sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado en la creatinina

sérica no se vinculó con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con bevacizumab.

Vía de administración: Intravítrea

Sobredosis

SOBREDOSIFICACIÓN

Sobredosificación Se desconocen los efectos de la sobredosificación por vía intravítrea. Por reportes de otros fármacos de su clase podría esperarse un incremento de la presión intraocular y dolor ocular. En caso de sobredosis vigilar la presión intraocular y tratarla si se cree conveniente. La dosis más alta ensayada en seres humanos (20 mg/kg de peso corporal, por vía intravenosa, cada 2 semanas) se asoció con migraña grave en varios pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.3.14.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	CONCENTRACIÓN
S01LA08	BEVACIZUMAB	SOLUCIÓN INYECTABLE	5 mg / 0.2 mL (Vial)

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1 del producto Yriviak se considera que:

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

Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la

normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

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

3.2.2.3 EYDENZELT® 40 mg/mL

Expediente : 20302204
Radicado : 20251053091
Fecha : 05/03/2025
Interesado : CELLTRION INC

Composición: Un mililitro de solución inyectable contiene 40 mg de aflibercept*

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

- Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)
- Alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)).
- Alteración visual debida al edema macular diabético (EMD).
- Alteración visual debida a la neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- IPP versión1.0 allegado mediante radicado 20251053091
- Inserto versión LM225424-LE001 allegado mediante radicado 20251053091

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251053091, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para aflibercept

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

(EYDENZELT®) 40 mg/mL solución inyectable; asimismo, aprobación de inserto versión LM225424-LE001 y la información para prescribir versión 1.0 allegados mediante Radicado 20251053091, en las indicaciones:

- **"Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa)**
- **Alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)).**
- **Alteración visual debida al edema macular diabético (EMD).**
- **Alteración visual debida a la neovascularización coroidea miópica (NVC miópica)".**

Como soporte allega datos preclínicos presentados para aflibercept (CT-P42) consistieron en una batería de estudios comparativos in vitro de farmacodinamia primaria, orientados a demostrar similitud funcional frente al producto de referencia Eylea®, incluyendo ensayos de unión e inhibición de VEGF. Adicionalmente, se allegó un estudio de toxicidad de dosis repetidas durante 12 semanas en monos cynomolgus con evaluación toxicocinética, en el cual no se evidenciaron diferencias toxicológicamente relevantes entre CT-P42 y Eylea® en términos de mortalidad, hallazgos clínicos, parámetros cardiovasculares, oftalmológicos ni anatomopatológicos. Los hallazgos de inflamación ocular observados fueron leves a moderados y comparables entre ambos productos. No se realizaron estudios independientes de farmacología de seguridad, farmacocinética, toxicidad a dosis única, genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva, tolerancia local ni estudios de interacciones farmacológicas, argumentando el interesado que, de acuerdo con las guías internacionales aplicables para biosimilares, dichos estudios no eran requeridos al haberse demostrado alta similitud estructural, funcional y toxicológica frente al producto de referencia.

Como soporte clínico allega el estudio *"A Randomized, Active-Controlled, Double-Masked, Parallel-Group, Phase 3 Study to Compare Efficacy and Safety of CT-P42 in Comparison with Eylea in Patients with Diabetic Macular Edema"* (Protocolo CT-P42 3.1; EudraCT 2020-004278-23), correspondió a un ensayo clínico fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble enmascarado, de grupos paralelos y control activo, diseñado para comparar la eficacia, seguridad, farmacocinética, inmunogenicidad y usabilidad de CT-P42 frente a Eylea® (aflibercept) en pacientes con edema macular diabético.

El estudio fue realizado en 83 centros de investigación. En total, 484 pacientes fueron tamizados y 348 pacientes fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir CT-P42 o Eylea®. Posteriormente, 31 pacientes participaron en una fase de extensión abierta

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

con jeringa precargada de CT-P42. El periodo principal de tratamiento fue de 52 semanas, seguido de una extensión de 4 semanas.

Los principales criterios de inclusión correspondieron a pacientes ≥18 años con edema macular diabético secundario a diabetes mellitus tipo 1 o 2, grosor central subfoveal ≥350 µm medido mediante tomografía de coherencia óptica, agudeza visual corregida entre 73 y 34 letras según la escala ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), y disminución visual atribuible principalmente al edema macular diabético en el ojo de estudio.

El desenlace primario de eficacia fue el cambio promedio desde el basal en la mejor agudeza visual corregida (Best Corrected Visual Acuity, BCVA) a la semana 8, evaluada mediante la escala ETDRS. El análisis se realizó utilizando un modelo ANCOVA (Analysis of Covariance). En el conjunto de análisis completo (Full Analysis Set, FAS), el promedio ajustado por mínimos cuadrados (Least Squares Mean, LS Mean) del cambio desde el basal fue de 9.43 letras para CT-P42 y 8.85 letras para Eylea®, con una diferencia entre tratamientos de 0.58 letras (IC95%: −0.73 y 1.88), manteniéndose dentro del margen predefinido de equivalencia terapéutica de ±3 letras. En el análisis por protocolo (Per Protocol Set, PP), la diferencia fue de 0.38 letras (IC 95%: −0.90 a 1.66). El análisis de sensibilidad mediante imputación múltiple mostró resultados, que según el investigador apoyan la robustez de los hallazgos (IC 95%: −0.70 a 1.90). El estudio no reportó valor p debido a que el diseño estadístico fue de equivalencia y no de superioridad.

Los desenlaces secundarios mostraron resultados comparables entre ambos grupos en cuanto a la proporción de pacientes que presentaron mejoría clínicamente relevante de la agudeza visual, definida como ganancia de ≥5, ≥10 y ≥15 letras en la escala ETDRS, así como en la proporción de pacientes que presentaron deterioro visual con pérdida de ≥5, ≥10 y ≥15 letras respecto al valor basal. Asimismo, se observaron resultados comparables entre ambos grupos en la proporción de pacientes que presentaron una mejoría de al menos dos niveles de severidad en la escala ETDRS para retinopatía diabética (DRSS), lo que indica una reducción del grado de compromiso retiniano asociado a la enfermedad.

El cambio en el grosor central subfoveal fue numéricamente mayor en el grupo CT-P42; sin embargo, los autores señalaron que este hallazgo debía interpretarse con cautela debido a diferencias basales entre grupos.

En el análisis farmacocinético se evaluaron las concentraciones plasmáticas máximas de aflibercept libre posteriores a la primera y quinta administración

intravítrea. La concentración plasmática máxima posterior a la primera dosis (Maximum Plasma Concentration after First Administration, Cmax1) presentó una media de 66,79 mcg/L para CT-P42 y 42,93 mcg/L para Eylea®, con desviaciones estándar de 42,70 y 43,64 mcg/L, respectivamente. Posterior a la quinta administración, la concentración plasmática máxima (Maximum Plasma Concentration after Fifth Administration, Cmax2) fue de 64,41 mcg/L para CT-P42 y 57,12 mcg/L para Eylea®, con desviaciones estándar de 52,49 y 46,51 mcg/L, respectivamente.

Respecto al tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima posterior a la primera dosis (Time to Maximum Plasma Concentration after First Administration, Tmax1), la mediana fue de 24,0 horas para CT-P42 y 25,07 horas para Eylea®, con rangos entre 22,33 a 72,33 horas y 22,83 a 71,67 horas, respectivamente. Para el tiempo hasta alcanzar la concentración máxima posterior a la quinta administración (Tmax2), la mediana fue de 35,08 horas para CT-P42 y 35,64 horas para Eylea®, con rangos entre 21,67 a 71,42 horas y 22,43 a 72,83 horas, respectivamente.

En términos generales, los parámetros farmacocinéticos mostraron comportamiento comparable entre CT-P42 y Eylea®; sin embargo, se observaron diferencias numéricas en la concentración plasmática máxima posterior a la primera administración (Cmax1), aspecto que los autores atribuyeron al reducido número de pacientes incluidos en el subgrupo farmacocinético. El estudio no presentó valores de área bajo la curva (Area Under the Curve, AUC), por lo que no fue posible realizar comparación formal de exposición sistémica total entre ambos productos.

Respecto a seguridad, se reportaron eventos adversos emergentes del tratamiento (Treatment Emergent Adverse Events, TEAE) en 64,9% de los pacientes, con frecuencias similares entre CT-P42 (62,6%) y Eylea® (67,2%). Los eventos adversos oculares en el ojo de estudio ocurrieron en 17,8% y 21,8% de los pacientes, respectivamente. Los eventos adversos no oculares ocurrieron en 49,4% de los pacientes tratados con CT-P42 y 53,4% con Eylea®. La mayoría de los eventos fueron de intensidad leve o moderada (Grado 1 o 2 según CTCAE v5.0).

Los eventos adversos considerados relacionados con el medicamento ocurrieron en 4,6% de los pacientes tratados con CT-P42 y en 3,4% de los tratados con Eylea®. Los eventos adversos serios emergentes del tratamiento (Treatment Emergent Serious Adverse Events, TESAE) se presentaron en 10,9% y 9,8% de los pacientes, respectivamente, sin reportarse eventos adversos oculares serios relacionados con el tratamiento. Los eventos tromboembólicos arteriales ocurrieron en 4,6% de los pacientes en ambos grupos. Los eventos adversos relacionados con el

procedimiento de inyección intravítrea fueron menores en el grupo CT-P42 (4,0%) frente al grupo Eylea® (9,2%). Las muertes ocurrieron en 1,7% de los pacientes tratados con CT-P42 y en 1,1% de los tratados con Eylea®, ninguna considerada relacionada con el medicamento ni con el procedimiento de administración.

En cuanto a inmunogenicidad, la mayoría de los pacientes permanecieron negativos para anticuerpos anti-medicamento (Anti-Drug Antibodies, ADA). Posterior al tratamiento, la positividad ADA fue baja y comparable entre grupos, observándose en 1,7% de los pacientes tratados con CT-P42 y en 2,3% de los tratados con Eylea®. Los anticuerpos neutralizantes (Neutralizing Antibodies, NAb) positivos se detectaron en dos pacientes por grupo.

Posterior a la finalización del periodo principal de 52 semanas, 31 pacientes ingresaron a un periodo de extensión abierto con duración de 4 semanas, durante el cual recibieron una dosis adicional de CT-P42 mediante jeringa precargada. Durante este periodo se observó estabilidad en la mejor agudeza visual corregida (BCVA) hasta la semana 4 de extensión, manteniéndose las ganancias visuales alcanzadas previamente. Ningún paciente presentó pérdida ≥5 letras ETDRS respecto al basal y se mantuvo la proporción de pacientes con mejorías visuales ≥5, ≥10 y ≥15 letras. En términos de seguridad, no se identificaron nuevas señales de riesgo relacionadas con el uso de la jeringa precargada de CT-P42, no se reportaron eventos adversos serios, eventos tromboembólicos arteriales, muertes ni eventos relacionados con el procedimiento de inyección intravítrea.

Con base en la información aportada, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Un mililitro de solución inyectable contiene 40 mg de aflibercept*

Forma farmacéutica: Solución inyectable.
Indicaciones:

<u>Aflibercept (Eydenzelt®) está indicado en adultos para el tratamiento de:</u>

- **Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular (exudativa).**
- **Alteración visual debida al edema macular secundario a la oclusión de la vena retiniana (oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) u oclusión de la vena central retiniana (OVCR)).**
- **Alteración visual debida al edema macular diabético (EMD).**
- **Alteración visual debida a la neovascularización coroidea miópica (NVC miópica).**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Dosificación y Grupo etario:
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Eydenzelt se administra exclusivamente por inyección intravítrea. Eydenzelt debe ser administrado únicamente por un médico cualificado con experiencia en la administración de inyecciones intravítreas.

<u>Posología:</u>
DMAE EXUDATIVA
La dosis recomendada de Eydenzelt es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

El tratamiento con Eydenzelt se inicia con una inyección mensual para las tres primeras dosis. Después, el intervalo de tratamiento se amplía a dos meses.

En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en dos meses o ampliarse más, utilizando una pauta posológica de "tratar y extender", aumentando los intervalos entre inyecciones en incrementos de 2 o 4 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables.

Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis consecuentemente.

No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones. De acuerdo al criterio médico, el programa de visitas de monitorización puede ser más frecuente que las visitas para administrar las inyecciones.

No se han estudiado intervalos de tratamiento superiores a cuatro meses ni inferiores a 4 semanas entre inyecciones.

Edema macular secundario a OVR (OVR de rama o central)
La dosis recomendada es de 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

Después de la inyección inicial, el tratamiento se administra mensualmente. El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se está beneficiando del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento.

El tratamiento se administra mensualmente y de forma continuada hasta que se observa una agudeza visual máxima y/o no hay signos de actividad de la enfermedad. Pueden ser necesarias tres o más inyecciones mensuales consecutivas.

El tratamiento se puede entonces continuar con una pauta de "tratar y extender", aumentando gradualmente los intervalos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda.

El médico responsable debe determinar el programa de monitorización y tratamiento en base a la respuesta individual de cada paciente.

La monitorización de la actividad de la enfermedad puede incluir examen clínico, técnicas de análisis funcional o de imagen (por ejemplo, tomografía de coherencia óptica o angiografía con fluoresceína).

Edema macular diabético
La dosis recomendada es 2 mg de aflibercept, equivalente a 0,05 ml.

El tratamiento se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses.

En función de la valoración de los resultados visuales y/o anatómicos por parte del médico, el intervalo entre tratamientos puede mantenerse en 2 meses o individualizarse, como en una pauta posológica de "tratar y extender", donde los intervalos entre tratamientos se suelen aumentar en incrementos de 2 semanas para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables. Existen datos limitados para intervalos de tratamiento superiores a 4 meses. Si se observa un deterioro de los resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda. No se han estudiado intervalos de tratamiento inferiores a 4 semanas. El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

Si los resultados visuales y anatómicos indican que el paciente no se beneficia del tratamiento continuado, se debe interrumpir el tratamiento.

Neovascularización coroidea miópica
La dosis recomendada es una única inyección intravítrea de 2 mg de aflibercept equivalente a 0,05 ml.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Se pueden administrar dosis adicionales si los resultados visuales y/o anatómicos indican que la enfermedad persiste. Las recurrencias se deben tratar como una nueva manifestación de la enfermedad.

El programa de monitorización se determinará según criterio médico.

El intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a un mes.

<u>Población especial</u>
Insuficiencia hepática y/o renal
No se han realizado estudios específicos con aflibercept en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal.

Pacientes de edad avanzada
No se necesitan consideraciones especiales. La experiencia en pacientes mayores de 75 años con EMD es limitada.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Eydenzelt en niños ni adolescentes menores de 18 años de edad. No existe una recomendación de uso específica para aflibercept en las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica en la población pediátrica.

<u>Forma de administración:</u>
Las inyecciones intravítreas se deben realizar teniendo en cuenta los estándares médicos y las directrices pertinentes, por un médico cualificado que tenga experiencia en la administración de inyecciones intravítreas. En general, deben asegurarse unas medidas de anestesia y de asepsia adecuadas, que incluyan el uso de un microbicida tópico de amplio espectro (p. ej., povidona yodada aplicada en la piel de la zona periocular, párpado y superficie ocular). Se recomienda el lavado quirúrgico de las manos, uso de guantes estériles, un campo estéril y un blefaróstato estéril para los párpados (o equivalente).

Inmediatamente después de la inyección intravítrea, se debe monitorizar a los pacientes a fin de detectar una elevación de la presión intraocular. Una monitorización adecuada puede consistir en la comprobación de la perfusión de la cabeza del nervio óptico o en la realización de una tonometría. En caso necesario, debe estar disponible un equipo de paracentesis estéril.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Tras la inyección intravítrea, se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis (p. ej., dolor ocular, enrojecimiento del ojo, fotofobia o visión borrosa).

Cada jeringa precargada debe usarse exclusivamente para el tratamiento de un solo ojo. La extracción de múltiples dosis de una jeringa precargada puede aumentar el riesgo de contaminación y posterior infección.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml de solución inyectable). El volumen extraíble de la jeringa es la cantidad que puede extraerse de la jeringa y no debe utilizarse en su totalidad. Para la jeringa precargada del producto, el volumen extraíble es de al menos 0,09 ml. El exceso de volumen debe eliminarse antes de administrar la dosis recomendada.

Si se inyecta todo el volumen de la jeringa precargada puede dar lugar a una sobredosis. Para eliminar las burbujas y el exceso de medicamento, apriete lentamente el émbolo hasta alinear la base de la cúpula del émbolo (no la punta de la cúpula) con la línea de dosificación de la jeringa (equivalente a 0,05 ml, es decir, 2 mg de aflibercept).

La aguja de inyección se debe introducir 3,5 – 4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes se deben aplicar cada vez en un punto escleral distinto.

Tras la inyección, debe desecharse todo resto de producto no utilizado.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo aflibercept o a alguno de los excipientes. Infección ocular o periocular activa o sospecha de éstas. Inflamación intraocular activa grave.

Precauciones y advertencias:

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

<u>Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea</u>

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de aflibercept, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento retiniano regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica. Siempre que se administre Eydenzelt, se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, se deben monitorizar los pacientes durante la semana siguiente a la inyección para, en caso de infección, poder instaurar inmediatamente el tratamiento. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos indicados anteriormente.

La jeringa precargada contiene más cantidad que la dosis recomendada de 2 mg de aflibercept (equivalente a 0,05 ml) para pacientes adultos. El exceso de volumen debe eliminarse antes de la administración.

Se han observado aumentos de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la administración de una inyección intravítrea, incluidas las de aflibercept. Es necesario tener especial precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado (no inyectar el medicamento cuando la presión intraocular sea ≥ 30 mmHg). Por consiguiente, en todos los casos, se debe monitorizar y tratar adecuadamente tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico.

<u>Inmunogenicidad</u>
Dado que se trata de una proteína terapéutica, hay un potencial de inmunogenicidad con el medicamento. Se debe instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar cualquier signo o síntoma de inflamación intraocular, p. ej., dolor, fotofobia o enrojecimiento, ya que puede ser un signo clínico atribuible a hipersensibilidad.

<u>Efectos sistémicos</u>
Se han notificado acontecimientos adversos sistémicos, incluyendo hemorragias no oculares y acontecimientos tromboembólicos arteriales tras la inyección intravítrea de inhibidores del VEGF, existiendo un riesgo teórico de que puedan relacionarse con la inhibición del VEGF. Los datos sobre seguridad del tratamiento de pacientes con OVCR, ORVR, EMD o NVC miópica con antecedentes de ictus, de ataques isquémicos transitorios o de infarto de miocardio en los últimos 6 meses son limitados. Se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes.

<u>Otros</u>
Al igual que ocurre con otros tratamientos anti-VEGF intravítreos para la DMAE, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica son pertinentes las siguientes afirmaciones:

- **No se ha estudiado sistemáticamente la seguridad y eficacia del tratamiento con aflibercept aplicado en los dos ojos a la vez (ver sección 5.1). Si se realiza el tratamiento bilateral a la vez, se podría producir un incremento de la exposición**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

sistémica que podría aumentar el riesgo de acontecimientos adversos sistémicos.

- **Uso concomitante de otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) No hay datos disponibles sobre el uso concomitante de aflibercept con otros medicamentos anti- VEGF (por vía sistémica u ocular).**
- **Entre los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, se incluye el desprendimiento amplio y/o importante del epitelio pigmentario de la retina. Cuando se inicie un tratamiento con aflibercept se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.**
- **El tratamiento se debe aplazar en pacientes con desprendimiento de retina regmatógeno o con agujeros maculares en estadio 3 o 4.**
- **En caso de rotura retiniana, se debe aplazar la dosis y el tratamiento no se debe reanudar hasta que se haya reparado la rotura.**
- **La dosis se debe aplazar y el tratamiento no se debe reanudar antes del siguiente tratamiento programado en caso de:**
- **Una disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de ≥30 letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual.**
- **Una hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fóvea o, si el tamaño de la hemorragia es de ≥50% del área total de la lesión.**
- **La dosis se debe aplazar en los 28 días previos o posteriores a una cirugía intraocular planificada o realizada.**
- **No se debe usar Eydenzelt durante el embarazo salvo que el beneficio esperado supere el riesgo potencial para el feto.**
- **Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept.**
- **La experiencia en el tratamiento de pacientes con OVCR y ORVR isquémicas es limitada. No se recomienda el tratamiento en pacientes que presenten signos clínicos de pérdida irreversible de la función visual isquémica.**

<u>Poblaciones con datos limitados</u>

Solo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes de tipo I, de pacientes diabéticos con una hemoglobina glicosilada (en inglés, HbA1c) superior al 12% o con retinopatía diabética proliferativa.

Aflibercept no ha sido estudiado en pacientes con infecciones sistémicas activas ni en pacientes con enfermedades oculares concurrentes, tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

aflibercept de pacientes diabéticos con hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información a la hora de tratar a dichos pacientes.

Para la NVC miópica no existe experiencia con aflibercept en el tratamiento de pacientes no asiáticos, en pacientes que se han sometido a tratamiento para la NVC miópica con anterioridad, ni en pacientes con lesiones extrafoveales.

<u>Información sobre excipientes</u>
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene 0,015 mg de polisorbato 20 en cada dosis de 0,05 ml, equivalente a 0,3 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacciones. No se ha estudiado el uso conjunto de terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina y aflibercept, por lo que no se ha establecido un perfil de seguridad.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

<u>Mujeres en edad fértil</u>:
Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última inyección intravítrea de aflibercept.

<u>Embarazo</u>
No hay datos relativos al uso de aflibercept en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad fetoembrionaria.

Aunque la exposición sistémica tras la administración ocular es muy baja, no se debe usar Eydenzelt durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere al riesgo potencial para el feto.

<u>Lactancia</u>:
Según datos muy limitados en humanos, aflibercept se puede excretar en la leche materna a niveles bajos. Aflibercept es una molécula proteica de gran tamaño y se espera que la cantidad de medicamento absorbida por el lactante sea mínima. Se desconocen los efectos de aflibercept en un recién nacido o lactante.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Como medida de precaución, no se recomienda la lactancia durante el uso de Eydenzelt.

<u>Fertilidad</u>
Los resultados de los estudios en animales con elevada exposición sistémica indican que aflibercept puede alterar la fertilidad masculina y femenina. No se prevé que se produzcan estos efectos tras una administración ocular con una exposición sistémica muy baja.

La inyección de Eydenzelt tiene una influencia leve en la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a las posibles alteraciones visuales transitorias asociadas o bien a la inyección o al examen ocular. Los pacientes no deben conducir ni utilizar máquinas hasta que su función visual se haya recuperado lo suficiente.

Reacciones adversas:

<u>Resumen del perfil de seguridad:</u>
La población total de seguridad en los ocho estudios de fase III estuvo constituida por 3.102 pacientes. De ellos, 2.501 fueron tratados con la dosis recomendada de 2 mg.

Se produjeron reacciones adversas oculares graves en el ojo en estudio relacionadas con el procedimiento de inyección en menos de 1 de cada 1.900 inyecciones intravítreas de aflibercept, que incluyeron ceguera, endoftalmitis, desprendimiento de retina, catarata traumática, catarata, hemorragia vítrea, desprendimiento de vítreo y aumento de la presión intraocular.

Las reacciones adversas observadas más frecuentemente (en al menos 5% de los pacientes tratados con aflibercept) fueron hemorragia conjuntival (25%), hemorragia retiniana (11%), agudeza visual reducida (11%), dolor ocular (10%), catarata (8%), aumento de la presión intraocular (8%), desprendimiento de vítreo (7%) y partículas flotantes en el vítreo (7%).

Los datos de seguridad descritos a continuación incluyen todas las reacciones adversas de los ocho estudios de fase III en las indicaciones de DMAE exudativa, OVCR, ORVR, EMD y NVC miópica con una posibilidad razonable de relación causal con el procedimiento de inyección o con el medicamento.

Las reacciones adversas se enumeran según clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia, utilizando el criterio siguiente: Muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100), raras (≥1/10 000 a <1/1 000).

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Clasificación por órganos y sistemas-MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad***	
Trastornos oculares	Agudeza visual reducida, Hemorragia retiniana, Hemorragia conjuntival, Dolor ocular	Desgarro del epitelio pigmentario retiniano*, Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, Degeneración retiniana, Hemorragia vítrea, Catarata, Catarata cortical, Catarata nuclear, Catarata subcapsular, Erosión corneal, Abrasión corneal, Aumento de la presión intraocular, Visión borrosa, Partículas flotantes en el vítreo, Desprendimiento de vítreo, Dolor en el lugar de inyección, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento del lagrimeo, Edema palpebral, Hemorragia	Endoftalmitis**, Desprendimiento de retina, Desgarro retiniano, Iritis, Uveítis, Iridociclitis, Opacidad lenticular, Defecto en el epitelio corneal, Irritación en el lugar de inyección, Sensación anormal en el ojo, Irritación palpebral, células flotantes en la cámara anterior, edema corneal	Ceguera, Catarata traumática, Vitritis, Hipopion

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

		en el lugar de inyección, Queratitis punteada, Hiperemia conjuntival, Hiperemia ocular		

*** Asociadas a DMAE exudativa. Observadas únicamente en los estudios de DMAE exudativa.**
**** Endoftalmitis en cultivo positivo y cultivo negativo.**
*****Durante el periodo poscomercialización, las notificaciones de hipersensibilidad incluyeron erupción, prurito, urticaria y casos aislados de reacciones anafilácticas/anafilactoides graves.**

Descripción de reacciones adversas seleccionadas
En los ensayos de fase III en DMAE exudativa se observó un aumento de la incidencia de hemorragia conjuntival en los pacientes en tratamiento con medicamentos antitrombóticos. Este aumento de la incidencia fue comparable entre los pacientes tratados con ranibizumab o con aflibercept.

Los acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA) son acontecimientos adversos potencialmente relacionados con la inhibición sistémica del VEGF. Tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, incluidos ictus e infarto de miocardio.

Se observó una tasa de incidencia baja de eventos tromboembólicos arteriales en los ensayos clínicos con aflibercept en pacientes con DMAE, EMD, OVR y NVC miópica. No se observaron diferencias notables entre los grupos tratados con aflibercept y los respectivos grupos comparadores en todas las indicaciones.

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, el medicamento presenta un potencial de inmunogenicidad

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

Vía de administración: Intravítrea.

Sobredosis
La sobredosificación con un volumen de inyección elevado puede aumentar la presión intraocular. Por lo tanto, en caso de sobredosis se debe monitorizar la presión intraocular e iniciarse el tratamiento adecuado, si el médico responsable del tratamiento lo considera necesario.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 11.3.14.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto EYDENZELT, se solicita al interesado:

1. Implementar en Colombia el Programa educativo propuesto como MMR adicional.

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

3.2.2.4 TYENNE® 162 mg

Expediente : 20302234
Radicado : 20251053302
Fecha : 05/03/2025
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada autoinyector contiene 162 mg de tocilizumab por cada mL de solución inyectable.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR)
Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.

Arteritis de células gigantes (ACG)

Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)
Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)
Tocilizumab, en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251053302, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para tocilizumab (TYENNE®) 162 mg solución inyectable, en las indicaciones:
Artritis reumatoide (AR)
Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.

Arteritis de células gigantes (ACG)
Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)
Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)
Tocilizumab, en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

El interesado allega información preclínica del producto de la referencia, TYENNE MSB11456) con principio activo tocilizumab, en comparación con RoActemra® europeo y Actemra® estadounidense. Allega información de estudios funcionales *in vitro* para comparar la actividad biológica, incluyendo ensayos de unión al receptor de IL-6 y determinaciones de potencia biológica. Los estudios demostraron similitud entre MSB11456 y el producto de referencia en la unión al receptor soluble de IL-6 (sIL-6R), al receptor de membrana (mIL-6R) y en la capacidad de inhibir las vías de señalización dependientes de IL-6. Asimismo, se observó comparabilidad en las interacciones mediadas por la región Fc, incluyendo la unión al receptor FcRn, a receptores Fcγ y a la fracción C1q del complemento. Los estudios adicionales orientados a evaluar actividades biológicas potenciales, tales como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) e inducción de apoptosis en monocitos, mostraron ausencia de diferencias relevantes entre el biosimilar y el producto de referencia.

En relación con la información clínica, el interesado informa sobre tres estudios farmacocinéticos principales y un estudio clínico confirmatorio en artritis reumatoide. El estudio MS200740-0001 fue desarrollado en voluntarios sanos para mostrar equivalencia farmacocinética y farmacodinámica entre MSB11456, Actemra® estadounidense y RoActemra® europeo, administrados por vía subcutánea. Se seleccionaron como biomarcadores farmacodinámicos el receptor soluble de IL-6 y la proteína C reactiva (PCR), dada su relación directa con el mecanismo de acción de tocilizumab. Los resultados mostraron perfiles superponibles entre los tres tratamientos y equivalencia para los parámetros farmacodinámicos evaluados, con intervalos de confianza contenidos dentro de los márgenes predefinidos de equivalencia.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El estudio FKS456-002 evaluó la equivalencia farmacocinética de la formulación intravenosa de MSB11456 frente a Actemra estadounidense tras una dosis única de 8 mg/kg en voluntarios sanos. Los parámetros farmacocinéticos principales, incluyendo AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, Tmax y vida media de eliminación, fueron comparables entre ambos tratamientos. Los intervalos de confianza del 90% para el parámetro principal se ubicaron dentro del margen convencional de equivalencia de 80%-125%.
Por su parte, el estudio FKS456-003 comparó las dos presentaciones de MSB11456 para administración subcutánea, jeringa precargada y autoinyector, demostrando equivalencia farmacocinética para AUC0-∞, AUC0-t y Cmax. Los resultados fueron consistentes independientemente del sitio de administración.

La inmunogenicidad fue evaluada en tres estudios clínicos que incluyeron en conjunto 1.417 individuos. Los análisis mostraron incidencias de anticuerpos antifármaco (ADA) y de anticuerpos neutralizantes (NAb) comparables entre MSB11456 y los productos de referencia, tanto en estudios realizados en voluntarios sanos como en pacientes con artritis reumatoide. Aunque la incidencia de ADA fue elevada (>53% en el producto en MSB11456 y en los productos de referencia), tal como se ha descrito previamente para tocilizumab, se encontró una incidencia similar de anticuerpos neutralizantes (2.6 con MSB11456 vs 1.3 y 2.7% en Actemra®). No se observó un impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética, la farmacodinamia, la eficacia o la seguridad.

La fase clínica de biosimilitud se realizó mediante el estudio NCT04512001 (FKS456-001, APTURA I), un ensayo aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos realizado en 604 pacientes con artritis reumatoide moderada a severa con respuesta inadecuada a al menos un medicamento modificador de la enfermedad y en tratamiento estable con metotrexato. Los pacientes recibieron semanalmente 162 mg de MSB11456 o RoActemra® por vía subcutánea. El criterio principal de eficacia correspondió al cambio absoluto desde la línea basal en la puntuación DAS28-ESR (*Disease Activity Score*) a la semana 24. Los resultados mostraron valores similares entre ambos tratamientos, el intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre grupos permaneció dentro del margen preespecificado de equivalencia de -0.6 a 0.6 puntos (−3.53 con TYENNE frente a −3.54 con RoActemra). Igualmente, el desenlace secundario correspondiente a la tasa de respuesta ACR20 a la semana 24, confirmó la respuesta clínica dentro del margen definido de ±15% (83.1 vs 87.0%). Los análisis complementarios basados en DAS28-CRP, respuestas ACR50 y ACR70, así como en los índices SDAI y CDAI, mostraron resultados similares. La eficacia se mantuvo hasta la semana 52 y no se observaron alteraciones tras el cambio de pacientes desde RoActemra® hacia MSB11456.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La evaluación de seguridad mostró perfiles comparables entre MSB11456 y el producto de referencia. Durante el período del estudio en artritis reumatoide, la frecuencia y distribución de los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en ambos grupos. Los eventos reportados con mayor frecuencia incluyeron elevación de transaminasas, infección por COVID-19, neutropenia y leucopenia, hallazgos concordantes con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab. Asimismo, no se identificaron diferencias relevantes tras el cambio de tratamiento desde RoActemra® hacia MSB11456 durante la fase de extensión.

Analizada la información allegada, la Sala considera que la evidencia científica muestra un balance favorable para el producto de la referencia. Por lo anterior, recomienda aprobar su evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición: Cada autoinyector contiene 162 mg de tocilizumab por cada mL de solución inyectable.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

<u>Artritis reumatoide (AR)</u>
Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.

<u>Arteritis de células gigantes (ACG)</u>
Tocilizumab está indicado para el tratamiento de arteritis de células gigantes (ACG) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a la terapia con glucocorticoides.

<u>Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)</u>
Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)
Tocilizumab, en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

Dosificación y Grupo etario:
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Régimen de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL): La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.

En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía i.v. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis i.v. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado.
La formulación s.c. de tocilizumab no debe administrarse por vía i.v.

Se valorará si el paciente puede aplicarse las inyecciones s.c. en casa, y se le indicará que informe al profesional sanitario si presenta síntomas de reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten signos de reacciones alérgicas.

Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL))

La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos con ACG es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c., en combinación con un ciclo de glucocorticoides con reducción gradual de la dosis. Tras suspender los glucocorticoides se puede usar el tocilizumab solo.

Si el paciente sufriera una recaída de la ACG durante el tratamiento con tocilizumab, el médico que lo atiende debe plantearse la posibilidad de reintroducir o aumentar la dosis de los glucocorticoides administrados concomitantemente (o reanudar el tratamiento con glucocorticoides en el caso de que se hubiera suspendido su administración), según su criterio y conforme a las guías de tratamiento.

Recomendaciones para modificar la dosis en la AR:
- **Alteración de los valores de las enzimas hepáticas**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- **Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja**

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) La modificación de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

<u>Posología</u>

Esquema de administración s.c (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL) La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJp es de:

- **162 mg 1 vez cada 3 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,**
- **162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes que pesen ≥30 kg**

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)
El cambio de la dosis solo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. El tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Esquema de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL) La dosis recomendada de tocilizumab s.c. en los pacientes con AIJs es de:

- **162 mg 1 vez cada 2 semanas en los pacientes con un peso inferior a 30 kg,**
- **162 mg 1 vez por semana en los pacientes con un peso ≥30 kg.**

Los pacientes deben tener un peso corporal mínimo de 10 kg cuando reciban tocilizumab en dosis de 162 mg por vía s.c. Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs: No se ha estudiado la reducción de la dosis de tocilizumab en los pacientes con AIJp y AIJs. Se recomienda interrumpir la administración de tocilizumab en caso de alteraciones analíticas en pacientes con AIJp o AIJs, de manera similar a lo que ya se ha señalado respecto a los pacientes con AR. Si fuera pertinente, se modificará la dosis del MTX o de otros medicamentos administrados concomitantemente o se suspenderá su administración, y se interrumpirá la administración de tocilizumab hasta que se haya evaluado la situación clínica. En la AIJp y la AIJs, la decisión de suspender el tratamiento con tocilizumab por una alteración analítica debe basarse en la evaluación médica de cada paciente.

Pautas posológicas especiales
Niños: No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con AIJp. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con TCZ i.v. en la AIJs ni en menores de 1 año con TCZ s.c. en la AIJs.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥65 años.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. No se ha estudiado el tocilizumab en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en pacientes con insuficiencia hepática.

<u>Población especial</u>
Niños: No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con AIJp. No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes menores de 2 años con TCZ i.v. en la AIJs ni en menores de 1 año con TCZ s.c. en la AIJs.
Adultos: La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.
La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos con ACG es de 162 mg, administrados 1 vez por semana en inyección s.c., en combinación con un ciclo de glucocorticoides con reducción gradual de la dosis. Tras suspender los glucocorticoides se puede usar el tocilizumab solo. Si el paciente sufriera una recaída de la ACG durante el tratamiento con tocilizumab, el médico que lo atiende debe plantearse la posibilidad de reintroducir o aumentar la dosis de los glucocorticoides administrados concomitantemente (o reanudar el tratamiento con glucocorticoides en el caso de que se hubiera suspendido su administración), según su criterio y conforme a las guías de tratamiento.

<u>Método de administración:</u>
En los pacientes que pasen del tratamiento con tocilizumab por vía i.v. a la administración por vía s.c., la primera dosis s.c. se administrará en el momento de la siguiente dosis i.v. programada, bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. La formulación s.c. de tocilizumab no debe administrarse por vía i.v. Se valorará si el paciente puede aplicarse las inyecciones s.c. en casa, y se le indicará que informe al profesional sanitario si presenta síntomas de reacción alérgica antes de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten signos de reacciones alérgicas.
Arteritis de células gigantes (ACG) (solamente formulación s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL))

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Precauciones y advertencias:

Todas las indicaciones Infecciones
En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJp de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis
Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis
Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento anti micobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones
Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.
No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con

tocilizumab. En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia pos-comercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab I.V. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente. Hepatopatía activa e insuficiencia hepática El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática
El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Reactivación vírica
Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del

tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

Trastornos desmielinizantes
Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Síndrome de activación de los macrófagos El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

Síndrome de activación de los macrófagos
El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

Abuso y dependencia de fármacos
No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad

Pruebas de laboratorio
Artritis reumatoide, AIJp y AIJs
Neutropenia
El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los estudios clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, por ejemplo, con una CAN <2 × 10^9/L. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN <0,5 × 10^9/L.

En la AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según los resultados de la CAN en Posología y forma de administración. En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Trombocitopenia
Cuadro evolucionara hacia una lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.

En la AR, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

<u>Posología y forma de administración.</u>
En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Parámetros lipídicos
Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL). En la AR, la AIJp y la AIJs, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales.

Interacciones:

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se detectó ningún efecto del MTX, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) o los corticoides en el aclaramiento del tocilizumab.

La administración concomitante de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de MTX 1 vez por semana no tuvo ningún efecto clínicamente importante en la exposición al MTX.

No se ha estudiado el tocilizumab en combinación con otros FAME biológicos.

Las citocinas que estimulan la inflamación crónica, como la IL-6, inhiben la expresión de las enzimas del CYP450 hepático. Así pues, la administración de un inhibidor potente de las citocinas, como el tocilizumab, puede invertir la expresión del CYP450.

En estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados se ha demostrado que la IL-6 reduce la expresión del CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. El tocilizumab normaliza la expresión de estas enzimas.

El efecto del tocilizumab en las enzimas del CYP450 (salvo el CYP2C19 y CYP2D6) reviste importancia clínica en el caso de sustratos del CYP450 con un índice terapéutico estrecho o cuando la dosis se ajusta individualmente.

En un estudio en pacientes con AR, las concentraciones de simvastatina (CYP3A4) habían disminuido en un 57% una semana después de administrar una dosis única de tocilizumab hasta unos valores similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se inicie o suspenda el tratamiento con tocilizumab, se hará el seguimiento de los pacientes que reciban medicamentos en dosis ajustadas individualmente y metabolizados por el CYP3A4, CYP1A2 o CYP2C9 (por ejemplo: atorvastatina, antagonistas del calcio, teofilina, warfarina, fenitoína, ciclosporina y benzodiacepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación (t1/2), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Reacciones adversas:

<u>Resumen del perfil de seguridad y reacciones adversas:</u>
La seguridad del tocilizumab s.c. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab s.c. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg en 1.262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía S.C. concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab I.V.; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas. La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue mayor en los grupos de administración s.c. que con las inyecciones S.C. de placebo en los grupos de administración I.V.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Reacciones en el lugar de la inyección
Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 10,1% (64/631) y del 2,4% (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumab S.C. y de placebo S.C. (grupo de tocilizumab I.V.), respectivamente. La intensidad de estas reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue leve o moderada. La mayoría se resolvieron sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad
En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el período comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab. Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1.454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab S.C.: 13 pacientes (0,9%) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab, y 12 de ellos (0,8%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab. No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab I.V.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab S.C. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab I.V. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab S.C. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI. La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab S.C. fue mayor que en los pacientes adultos con AR

Infecciones
Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (,0 por 100 años-paciente). La

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%). La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab S.C. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab I.V.

Reacciones a la infusión
En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente. En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad
Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Artritis idiopática juvenil sistémica
La seguridad del tocilizumab I.V. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Infecciones

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente. En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión

En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.
Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Neutrófilos
No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a 1 × 10^9/l y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide
Durante el control analítico ordinario que se llevó a cabo en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 2,9% de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg S.C. 1 vez por semana. No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L y la aparición de infecciones graves.Artritis idiopática juvenil poliarticular Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta ≤50 × 10^3 / µl, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo. En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas
Artritis reumatoide

Administración S.C.:

Durante el control analítico rutinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta ≤50 × 10^3 /µl.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta ≤50 × 103 / µl, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta <100 × 103/µl.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta <100 × 103/µl en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados. Elevación de la concentración de enzimas hepáticas
Artritis reumatoide

Administración s.c.:
Durante el control analítico ordinario que se realizó en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración S.C. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.
En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Artritis reumatoide

Administración s.c.:
Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19% de los pacientes tratados con tocilizumab S.C. una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total >6,2 mmol/L (240 mg/dl), y el 9% mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta ≥4,1 mmol/L (160 mg/dl) con la administración S.C. semanal.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab I.V. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab S.C. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

Poscomercialización
El perfil de seguridad en la experiencia desde la comercialización es coherente con los datos de ensayos clínicos, con la excepción de los informes de casos de anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab I.V. Se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con tocilizumab.

<u>Reacciones adversas</u>
Pacientes tratados con tocilizumab S.C.:
La seguridad del tocilizumab s.c. en la AR se investigó en el estudio SC-I, en el que se compararon la eficacia y la seguridad del tocilizumab s.c. en dosis semanales de 162 mg con el tocilizumab I.V. en dosis de 8 mg/kg en 1.262 sujetos con AR del adulto. Todos los pacientes del estudio recibieron FAME no biológicos como tratamiento de fondo. La seguridad y la inmunogenicidad del tocilizumab administrado por vía S.C.

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

concordaba con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab I.V.; no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas. La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue mayor en los grupos de administración s.c. que con las inyecciones S.C. de placebo en los grupos de administración I.V. Reacciones en el lugar de la inyección Durante el periodo comparativo de 6 meses del estudio SC-I, la frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue del 10,1% (64/631) y del 2,4% (15/631) con las inyecciones semanales de tocilizumab S.C. y de placebo S.C. (grupo de tocilizumab I.V.), respectivamente. La intensidad de estas reacciones en el lugar de la inyección (eritema, prurito, dolor y hematoma) fue leve o moderada. La mayoría se resolvieron sin instaurar tratamiento y en ningún caso fue preciso suspender la administración del fármaco.

Inmunogenicidad
En el estudio SC-I se realizaron pruebas para detectar anticuerpos contra el tocilizumab en el período comparativo de 6 meses a un total de 625 pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg por semana. Cinco pacientes (0,8%) desarrollaron anticuerpos contra el tocilizumab, y todos ellos presentaban anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

Se analizó la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab en 1.454 pacientes de la población global de exposición al tocilizumab S.C.: 13 pacientes (0,9%) presentaron anticuerpos contra el tocilizumab, y 12 de ellos (0,8%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes contra el tocilizumab.

No se observó ninguna correlación entre la aparición de anticuerpos y la respuesta clínica o las reacciones adversas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab I.V.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab S.C. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab I.V. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab S.C. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI (v. tabla 1). La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab S.C. fue mayor que en los pacientes adultos con AR

Infecciones

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 años-paciente. Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%). La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab S.C. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab I.V

Reacciones a la infusión
En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad
Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica
La seguridad del tocilizumab I.V. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones
En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años-paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente. En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión
En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad
Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas

Alteraciones hematológicas

Neutrófilos
No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a 1 × 10^9/l y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide
Durante el control analítico ordinario que se llevó a cabo en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, se observó una disminución del número de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 2,9% de los pacientes tratados con tocilizumab en dosis de 162 mg S.C. 1 vez por semana. No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 109/L y la aparición de infecciones graves.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 109/L en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 109/L en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 109/L y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración S.C.:

Durante el control analítico rutinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, en ningún paciente disminuyó la cifra de plaquetas hasta ≤50 × ^{103} /µl.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, el 1% de los pacientes presentaron una disminución de la cifra de plaquetas hasta ≤50 × 103 / µl, sin eventos hemorrágicos asociados.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab presentaron una disminución del número de plaquetas hasta <100 × 10^3/µl.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta <100 × 10^3/µl en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas
Artritis reumatoide
Administración s.c.:
Durante el control analítico ordinario que se realizó en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab del ensayo clínico SC-I, se observó con la administración S.C. semanal una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 6,5% y el 1,4% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos

Artritis reumatoide

Administración s.c.:
Durante el control analítico ordinario realizado en el período comparativo de 6 meses del tocilizumab en el ensayo clínico SC-I, el 19% de los pacientes tratados con tocilizumab S.C. una vez por semana presentaron una elevación mantenida del colesterol total >6,2 mmol/L (240 mg/dl), y el 9% mostraron una elevación mantenida del colesterol LDL hasta ≥4,1 mmol/L (160 mg/dl) con la administración S.C. semanal.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab I.V. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab S.C. WA28117, el 14,3% y el 12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Poscomercialización
El perfil de seguridad en la experiencia desde la comercialización es coherente con los datos de ensayos clínicos, con la excepción de los informes de casos de

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

anafilaxia mortal durante el tratamiento con tocilizumab I.V.. Se han descrito casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) durante el tratamiento con tocilizumab

Vía de administración: Subcutánea.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica:5.2.0.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 0.2 para el producto TYENNE, se solicita al interesado:

1. Allegar en idioma español los documentos propuestos como MMR adicionales (Tarjeta de alerta para el paciente; Folleto para el paciente; Folleto para el profesional sanitario; Guía de dosificación).

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

3.2.2.5 TYENNE® 20 mg

Expediente : 20302701
Radicado : 20251060917
Fecha : 12/03/2025
Interesado : FRESENIUS KABI COLOMBIA S.A.S

Composición: Cada vial contiene 20 mg de Tocilizumab por cada mL de solución inyectable.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide (AR)

Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Tocilizumab, en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de dos o más años de edad que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metrotexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metrotexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)
El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251060917, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para tocilizumab (TYENNE®) 20 mg solución inyectable, en las indicaciones:
"Artritis reumatoide (AR)
Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Tocilizumab, en combinación con Metotrexato está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) en pacientes de dos o más años de edad

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

que hayan respondido de manera insuficiente al tratamiento previo con Metrotexato. Puede administrarse en monoterapia en caso de intolerancia al Metrotexato o cuando sea inconveniente proseguir el tratamiento con el mismo.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)
El tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes de dos o más años de edad. Puede administrarse solo o en combinación con MTX".

El interesado allega información preclínica del producto de la referencia, TYENNE (MSB11456) con principio activo tocilizumab, en comparación con RoActemra® europeo y Actemra® estadounidense. Allega información de estudios funcionales *in vitro* para comparar la actividad biológica, incluyendo ensayos de unión al receptor de IL-6 y determinaciones de potencia biológica. Los estudios demostraron similitud entre MSB11456 y el producto de referencia en la unión al receptor soluble de IL-6 (sIL-6R), al receptor de membrana (mIL-6R) y en la capacidad de inhibir las vías de señalización dependientes de IL-6. Asimismo, se observó comparabilidad en las interacciones mediadas por la región Fc, incluyendo la unión al receptor FcRn, a receptores Fcγ y a la fracción C1q del complemento. Los estudios adicionales orientados a evaluar actividades biológicas potenciales, tales como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) e inducción de apoptosis en monocitos, mostraron ausencia de diferencias relevantes entre el biosimilar y el producto de referencia.

En relación con la información clínica, el interesado informa sobre tres estudios farmacocinéticos principales y un estudio clínico confirmatorio en artritis reumatoide. El estudio MS200740-0001 fue desarrollado en voluntarios sanos para mostrar equivalencia farmacocinética y farmacodinámica entre MSB11456, Actemra® estadounidense y RoActemra® europeo, administrados por vía subcutánea. Se seleccionaron como biomarcadores farmacodinámicos el receptor soluble de IL-6 y la proteína C reactiva (PCR), dada su relación directa con el mecanismo de acción de tocilizumab. Los resultados mostraron perfiles superponibles entre los tres tratamientos y equivalencia para los parámetros farmacodinámicos evaluados, con intervalos de confianza contenidos dentro de los márgenes predefinidos de equivalencia.

El estudio FKS456-002 evaluó la equivalencia farmacocinética de la formulación intravenosa de MSB11456 frente a Actemra estadounidense tras una dosis única de 8 mg/kg en voluntarios sanos. Los parámetros farmacocinéticos principales, incluyendo AUC0-t, AUC0-∞, Cmax, Tmax y vida media de eliminación, fueron comparables entre ambos tratamientos. Los intervalos de confianza del 90% para el

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

parámetro principal se ubicaron dentro del margen convencional de equivalencia de 80%-125%.

Por su parte, el estudio FKS456-003 comparó las dos presentaciones de MSB11456 para administración subcutánea, jeringa precargada y autoinyector, demostrando equivalencia farmacocinética para AUC0-∞, AUC0-t y Cmax. Los resultados fueron consistentes independientemente del sitio de administración.

La inmunogenicidad fue evaluada en tres estudios clínicos que incluyeron en conjunto 1.417 individuos. Los análisis mostraron incidencias de anticuerpos antifármaco (ADA) y de anticuerpos neutralizantes (NAb) comparables entre MSB11456 y los productos de referencia, tanto en estudios realizados en voluntarios sanos como en pacientes con artritis reumatoide. Aunque la incidencia de ADA fue elevada (>53% en el producto en MSB11456 y en los productos de referencia), tal como se ha descrito previamente para tocilizumab, se encontró una incidencia similar de anticuerpos neutralizantes (2.6 con MSB11456 vs 1.3 y 2.7% en Actemra®). No se observó un impacto clínicamente relevante sobre la farmacocinética, la farmacodinamia, la eficacia o la seguridad.

La fase clínica de biosimilitud se realizó mediante el estudio NCT04512001 (FKS456-001, APTURA I), un ensayo aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos realizado en 604 pacientes con artritis reumatoide moderada a severa con respuesta inadecuada a al menos un medicamento modificador de la enfermedad y en tratamiento estable con metotrexato. Los pacientes recibieron semanalmente 162 mg de MSB11456 o RoActemra® por vía subcutánea. El criterio principal de eficacia correspondió al cambio absoluto desde la línea basal en la puntuación DAS28-ESR (*Disease Activity Score*) a la semana 24. Los resultados mostraron valores similares entre ambos tratamientos, el intervalo de confianza del 95% para la diferencia entre grupos permaneció dentro del margen preespecificado de equivalencia de -0.6 a 0.6 puntos (−3.53 con TYENNE frente a −3.54 con RoActemra). Igualmente, el desenlace secundario correspondiente a la tasa de respuesta ACR20 a la semana 24, confirmó la respuesta clínica dentro del margen definido de ±15% (83.1 vs 87.0%). Los análisis complementarios basados en DAS28-CRP, respuestas ACR50 y ACR70, así como en los índices SDAI y CDAI, mostraron resultados similares. La eficacia se mantuvo hasta la semana 52 y no se observaron alteraciones tras el cambio de pacientes desde RoActemra® hacia MSB11456.

La evaluación de seguridad mostró perfiles comparables entre MSB11456 y el producto de referencia. Durante el período del estudio en artritis reumatoide, la frecuencia y distribución de los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en ambos grupos. Los eventos reportados con mayor frecuencia incluyeron

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

elevación de transaminasas, infección por COVID-19, neutropenia y leucopenia, hallazgos concordantes con el perfil de seguridad conocido de tocilizumab. Asimismo, no se identificaron diferencias relevantes tras el cambio de tratamiento desde RoActemra® hacia MSB11456 durante la fase de extensión.

Analizada la información allegada, la Sala considera que la evidencia científica muestra un balance favorable para el producto de la referencia. Por lo anterior, recomienda aprobar su evaluación farmacológica con la siguiente información:

Composición:

Cada vial contiene 20 mg de Tocilizumab por cada mL de solución inyectable.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

<u>Artritis reumatoide (AR)</u>
Tocilizumab, en combinación con metotrexato está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) activa moderada a severa en pacientes adultos que respondieron en forma inadecuada o que fueron intolerantes a terapia previa con uno o más modificadores de la enfermedad o antagonistas del factor de necrosis tumoral. En estos pacientes tocilizumab puede darse como monoterapia en caso de intolerancia al metrotexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metrotexato.

<u>Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)</u>
Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs) activa en pacientes desde 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente a tratamientos anteriores con AINEs y corticoides sistémicos. Tocilizumab puede ser administrado como monoterapia (en caso de intolerancia a MTX o cuando el tratamiento con MTX no es adecuado) o en combinación con MTX.

<u>Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)</u>
Tocilizumab, en combinación con Metotrexato (MTX) está indicado para el tratamiento de artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp; factor reumatoide positivo o negativo y oligoartritis extendida) en pacientes de 2 años y mayores, que no han respondido adecuadamente al tratamiento previo con MTX.

Dosificación y Grupo etario:

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La sustitución por cualquier otro producto biológico medicinal requiere del consentimiento del médico prescriptor.

Para pacientes adultos con AR, tocilizumab es administrado como una infusión i.v o una inyección s.c.

Para pacientes con AIJp o con AIJs, el tocilizumab se administra en infusión i.v. La formulación de tocilizumab i.v. debe diluirla un profesional sanitario con solución salina al 0,9% (m/v), aplicando una técnica aséptica. Se recomienda que la infusión i.v. de tocilizumab tenga una duración de 1 hora.

Artritis reumatoide [formulaciones i.v. y s.c.] Régimen de administración i.v.:
La dosis recomendada de tocilizumab para los pacientes adultos es de 8 mg/kg, administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX u otros FAME.
En los pacientes que pesen >100 kg, no se recomienda administrar dosis >800 mg por infusión.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp)
La dosis recomendada de tocilizumab en los pacientes con AIJp es de:
- **10 mg/kg en los pacientes que pesen <30 kg,**
- **8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥30 kg,**

administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v. El cambio de la dosis sólo se basará en el cambio del peso del paciente a lo largo del tiempo. Tocilizumab puede administrarse solo o en combinación con MTX.

Artritis idiopática juvenil sistémica (AIJs)
La dosis recomendada de tocilizumab en los pacientes con AIJs es de:
- **12 mg/kg en los pacientes que pesen <30 kg,**
- **8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥30 kg,**

administrados 1 vez cada 2 semanas en infusión i.v. El cambio de la dosis sólo se basará en un cambio sostenido del peso del paciente a lo largo del tiempo. Tocilizumab puede usarse solo o en combinación con MTX. Recomendaciones para modificar la dosis en la AIJp y la AIJs:

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

En pacientes tratados con inmunodepresores, incluido el tocilizumab, se han descrito infecciones graves, y a veces mortales. No debe iniciarse el tratamiento con tocilizumab en pacientes con infecciones activas. Si un paciente contrae una infección grave, se suspenderá la administración de tocilizumab hasta que la infección esté controlada. Los profesionales sanitarios deben ser prudentes cuando consideren el uso de tocilizumab en pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o con enfermedades subyacentes (como diverticulitis o diabetes) que puedan predisponerlos a padecer infecciones.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJp de grado moderado o grave para detectar infecciones graves, ya que puede haber una atenuación de los signos y síntomas de inflamación aguda asociada a la supresión de los reactantes de fase aguda. Se indicará a los pacientes y a los padres o tutores de los menores con AIJp o AIJs que debe consultar de inmediato a un profesional sanitario si apareciera algún síntoma indicativo de infección, para que se estudie el caso sin demora y se instaure el tratamiento adecuado.

Complicaciones de la diverticulitis

Se han notificado episodios de perforación diverticular como complicación de una diverticulitis en pacientes con AR. El tocilizumab se usará con cautela en pacientes con antecedentes de úlcera intestinal o diverticulitis. Se evaluará cuanto antes a los pacientes con síntomas que puedan indicar una diverticulitis complicada, como el dolor abdominal, a fin de identificar precozmente una perforación gastrointestinal.

Tuberculosis

Tal como se recomienda cuando se administran otros tratamientos biológicos en la AR, la AIJp o la AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se someterá a los pacientes a pruebas de detección de una posible infección tuberculosa latente. Los pacientes con tuberculosis latente deben recibir tratamiento antimicobacteriano convencional antes de comenzar la administración de tocilizumab.

Vacunaciones

Las vacunas elaboradas con microorganismos vivos o atenuados no deben administrarse concomitantemente con el tocilizumab, dado que no se ha demostrado su seguridad clínica.

No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de infecciones de personas que reciben vacunas de microorganismos vivos a los pacientes tratados con tocilizumab.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En un estudio aleatorizado y sin enmascaramiento (abierto), pacientes adultos que padecían AR y fueron tratados con tocilizumab y MTX presentaron una respuesta eficaz tanto a la vacuna antineumocócica icositrivalente de polisacáridos como a la vacuna antitetánica, que fue comparable a la observada en pacientes tratados sólo con MTX.

Se recomienda que todos los pacientes, y particularmente los pacientes con AIJp o AIJs, antes de iniciar el tratamiento con tocilizumab se pongan al día en cuanto a la vacunación, siempre que sea posible, siguiendo las normas de vacunación actuales. El intervalo entre la inmunización con vacunas elaboradas con microorganismos vivos y el inicio del tratamiento con tocilizumab debe seguir las normas de vacunación actuales referentes a los inmunosupresores.

Reacciones de hipersensibilidad
Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, en asociación con el tocilizumab. Tras la comercialización se han descrito episodios de hipersensibilidad y anafilaxia graves en pacientes que habían recibido diversas dosis de tocilizumab, con o sin tratamientos concomitantes de la artritis, premedicación, o alguna reacción de hipersensibilidad previa. En la experiencia poscomercialización, se han referido casos con desenlace mortal con el tocilizumab IV. En algún caso, estos eventos se han producido ya con la primera infusión de tocilizumab. Se debe disponer del tratamiento apropiado para utilizarlo de inmediato si se produjera una reacción anafiláctica durante la infusión de tocilizumab. En caso de reacción anafiláctica o de otras reacciones de hipersensibilidad graves, se detendrá inmediatamente la administración de tocilizumab y se suspenderá su uso definitivamente.

Hepatopatía activa e insuficiencia hepática
El tratamiento con tocilizumab, en particular si se administra concomitantemente con MTX, puede asociarse a un aumento de las transaminasas hepáticas; por ello, se actuará con cautela si se plantea administrarlo a pacientes con hepatopatía activa o insuficiencia hepática.

Reactivación vírica
Se han descrito casos de reactivación vírica (por ejemplo: virus de la hepatitis B) con la administración de tratamientos biológicos para la AR. En estudios clínicos del tocilizumab se excluyó a los pacientes con un resultado positivo en las pruebas de detección de la hepatitis.

Trastornos desmielinizantes

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Los médicos deben estar atentos a posibles síntomas de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central de nueva aparición. Actualmente no se conoce el potencial de desmielinización del sistema nervioso central del tocilizumab. Artritis idiopática juvenil sistémica

Síndrome de activación de los macrófagos
El síndrome de activación de los macrófagos es un trastorno grave, potencialmente mortal, que puede surgir en pacientes con AIJs. En ensayos clínicos, no se ha estudiado el tocilizumab en pacientes durante un episodio activo de síndrome de activación de los macrófagos.

Abuso y dependencia de fármacos
No se han realizado estudios sobre la capacidad del tocilizumab de causar dependencia. Ahora bien, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab provoque dependencia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, los datos disponibles no indican que el tratamiento con tocilizumab afecte a dicha capacidad.

Pruebas de laboratorio
Artritis reumatoide, AIJp y AIJs

Neutropenia
El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a un aumento de la incidencia de neutropenia. La neutropenia relacionada con el tratamiento no se asoció a infecciones graves en los estudios clínicos.

Se procederá con cautela cuando se plantee comenzar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con cifras de neutrófilos bajas, por ejemplo, con una CAN <2 × 109/L. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN<0,5 × 109/L.

En la AR, la cifra de neutrófilos debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas.

En la AIJp y la AIJs, la cifra de neutrófilos debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Trombocitopenia

El tratamiento con tocilizumab se ha asociado a una reducción del número de plaquetas. La disminución de la cifra de plaquetas relacionada con el tratamiento no se asoció a eventos hemorrágicos graves en los ensayos clínicos.

En la AR, la cifra de plaquetas debe controlarse 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente según las prácticas clínicas correctas. En la AIJp y la AIJs, la cifra de plaquetas debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Elevación de las transaminasas hepáticas
En los ensayos clínicos se han observado elevaciones leves y moderadas de las aminotransferasas hepáticas durante el tratamiento con tocilizumab, sin que el cuadro evolucionara hacia una lesión hepática. Se observó un aumento de la frecuencia de estas elevaciones cuando se usaron fármacos potencialmente hepatotóxicos (por ejemplo: MTX) en combinación con el tocilizumab.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes con elevación de la ALT o la AST más de 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN). No se recomienda el tratamiento en los pacientes con valores de ALT o AST más de 5 veces por encima del LSN.

En la AR, se debe controlar la concentración de ALT y AST 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

En la AIJp y la AIJs, la concentración de ALT y AST debe controlarse en el momento de la segunda administración y posteriormente conforme a las prácticas clínicas correctas.

Parámetros lipídicos
Se han observado elevaciones de parámetros lipídicos como el colesterol total, los triglicéridos o el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL).

En la AR, la AIJp y la AIJs, la evaluación de los parámetros lipídicos se llevará a cabo 4-8 semanas después de iniciar el tratamiento con tocilizumab. En caso de hiperlipidemia, se tratará a los pacientes conforme a las pautas clínicas locales.

Interacciones:
Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.
La administración simultánea de una dosis única de 10 mg/kg de tocilizumab con 10-25 mg de metotrexato una vez por semana no tuvo efecto clínicamente significativo en la exposición al metotrexato. Los análisis farmacocinéticos de la población no

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

revelaron ningún efecto en el aclaramiento de tocilizumab con MTX, anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) o corticosteroides. La expresión de las enzimas CYP450 hepáticas se suprime por las citocinas, como la IL-6, que estimulan la inflamación crónica. Así pues, la expresión de CYP450 puede revertirse cuando se introduce un tratamiento potente inhibidor de las citocinas, como tocilizumab.

Los estudios in vitro con hepatocitos humanos cultivados demostraron que la IL-6 produjo una reducción de la expresión de enzimas CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

Tocilizumab regulariza la expresión de estas enzimas.
Una semana después de la administración de una dosis única demtocilizumab, en un estudio realizado en pacientes con AR, los niveles de simvastatina (CYP3A4) disminuyeron en un 57%, a niveles similares o ligeramente superiores a los observados en sujetos sanos.

Cuando se comienza o se detiene el tratamiento con tocilizumab, se debe vigilar a los pacientes que toman medicamentos que se ajustan individualmente y se metabolizan mediante CYP450 3A4, 1A2, 2C9 o (p. ej., metilprednisolona, dexametasona, (con la posibilidad de padecer el síndrome de abstinencia de los glucocorticoides orales), atorvastatina, antagonistas del canal del calcio, teofilina, warfarina, fenprocumona, fenitoína, ciclosporina o benzodiazepinas), porque puede ser necesario un aumento de dosis para mantener el efecto terapéutico. Dada la larga semivida de eliminación (t1/2), el efecto de tocilizumab sobre la actividad del enzima CYP450 podría persistir durante varias semanas después de suspender el tratamiento.

Reacciones adversas:

<u>Resumen del perfil de seguridad y reacciones adversas:</u>

La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de extensión. La población global de control comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del régimen de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1.870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de extensión sin enmascaramiento de los estudios.

De los 4.009 pacientes de esta población, 3.577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3.296, durante al menos 1 año; 2.806, durante un mínimo de 2 años, y 1.222, durante 3 años.

Las reacciones adversas (RA) se enumeran según la importancia clínica para el paciente. Las RA se definen, según la frecuencia, del siguiente modo: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10) y poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100).
La seguridad del tocilizumab se ha estudiado en 5 estudios de fase III comparativos y con doble enmascaramiento (doble ciego) y en sus periodos de prolongación.

La población global de referencia comprendía a todos los pacientes de las fases de doble enmascaramiento de cada estudio fundamental desde la aleatorización hasta el primer cambio del esquema de tratamiento o hasta alcanzar los 2 años. El periodo comparativo fue de 6 meses en 4 estudios y de hasta 2 años en 1 estudio. En los estudios comparativos con doble enmascaramiento, 774 pacientes recibieron 4 mg/kg de tocilizumab + MTX, 1870 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + MTX/otro FAME, y 288 recibieron 8 mg/kg de tocilizumab en monoterapia.

La población global de exposición comprendía a todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de tocilizumab en el periodo comparativo con doble enmascaramiento o en la fase de prolongación sin enmascaramiento de los estudios.

De los 4009 pacientes de esta población, 3577 recibieron tratamiento durante un mínimo de 6 meses; 3296, durante al menos 1 año; 2806, durante un mínimo de 2 años, y 1222, durante 3 años.

Infecciones
En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de todas las infecciones notificadas con el tratamiento con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 127 episodios por 100 años-paciente, frente a 112 episodios por 100 años-paciente en el grupo de placebo + FAME. En la población global de exposición, la tasa general de infección con el tocilizumab fue de 108 episodios por 100 años de exposición-paciente.

En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa de infecciones graves (bacterianas, víricas y fúngicas) con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME fue de 5,3 episodios por 100 años de exposición-paciente, en comparación con 3,9

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo de placebo + FAME. En el estudio de la monoterapia, la tasa de infecciones graves fue de 3,6 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del tocilizumab y de 1,5 episodios por 100 años de exposición-paciente en el grupo del MTX.

En la población global de exposición, la tasa general de infecciones graves fue de 4,7 episodios por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas — algunas con desenlace mortal— fueron las siguientes: neumonía, celulitis, herpes zóster, gastroenteritis, diverticulitis, septicemia y artritis bacteriana. También se han descrito casos de infecciones oportunistas.

Perforación gastrointestinal
En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, la tasa general de perforación gastrointestinal con el tocilizumab fue de 0,26 episodios por 100 años-paciente. En la población global de exposición, la tasa general de perforaciones gastrointestinales fue de 0,28 episodios por 100 años-paciente. Los informes de perforaciones gastrointestinales con el tocilizumab las describieron principalmente como complicaciones de una diverticulitis como peritonitis purulenta generalizada, perforación gastrointestinal baja, fístula y absceso.

Reacciones a la infusión
En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración, se registraron eventos adversos asociados a la infusión (determinados eventos que tuvieron lugar durante la infusión o en las 24 horas posteriores a la misma) en el 6,9% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME y en el 5,1% de los que recibieron placebo + FAME. Los eventos notificados durante la infusión fueron fundamentalmente episodios de hipertensión arterial; los notificados en las 24 horas siguientes a la infusión consistieron en cefalea y reacciones cutáneas (exantema, urticaria). Estos eventos no limitaron el tratamiento.

La tasa de anafilaxia (observada en un total de 6/3.778 pacientes) fue varias veces mayor en el grupo de 4 mg/kg que en el grupo de 8 mg/kg. En 13 de los 3.778 pacientes (0,3%) tratados con tocilizumab en los ensayos clínicos comparativos y sin enmascaramiento, se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab que hicieron preciso suspender el tratamiento. Estas reacciones se observaron generalmente durante la segunda a la quinta infusión de tocilizumab.

Inmunogenicidad
En los ensayos clínicos comparativos de 6 meses de duración se determinó la presencia de anticuerpos anti-tocilizumab en 2.876 pacientes. Se detectaron

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

anticuerpos en 46 de ellos (1,6%), 5 de los cuales sufrieron una reacción de hipersensibilidad médicamente importante que implicó la retirada. Treinta pacientes (1,1%) desarrollaron anticuerpos neutralizantes.

Monoterapia: tocilizumab en comparación con adalimumab
En un estudio de 24 semanas con doble enmascaramiento y grupos paralelos (monoterapia con tocilizumab en dosis de 8 mg/Kg por vía i.v. cada 4 semanas [n = 162] en comparación con adalimumab en dosis de 40 mg por vía s.c. cada 2 semanas [n=162]), el perfil general de eventos adversos fue similar con el tocilizumab y con el adalimumab. La proporción de pacientes con eventos adversos graves estaba equilibrada en ambos grupos de tratamiento (11,7% con tocilizumab y 9,9% con adalimumab); los más frecuentes fueron las infecciones (3,1% en cada grupo). Ambos tratamientos del estudio indujeron el mismo tipo de cambios en las variables analíticas de valoración de la seguridad (disminución de la cifra de neutrófilos y plaquetas, aumento de la concentración de ALT, AST y lípidos), si bien la magnitud del cambio y la frecuencia de anomalías notables fue mayor con el tocilizumab que con el adalimumab. Cuatro (2,5%) pacientes. Del grupo del tocilizumab y 2 (1,2%) del grupo del a2 (mumab presentaron una disminución de la cifra de neutrófilos de grado 3 o 4 según los CTC (criterios terminológicos comunes referentes a los eventos adversos). Once (6,8%) pacientes del grupo del tocilizumab y 5 (3,1%) del grupo del adalimumab presentaron un aumento de la concentración de ALT de grado ≥2 según los CTC. La media del aumento de la concentración de colesterol LDL respecto al inicio del estudio fue de 0,64 mmol/L (25 mg/dL) en el grupo del tocilizumab y de 0,19 mmol/l (7 mg/dL) en el grupo del adalimumab. La seguridad observada en el grupo del tocilizumab estaba en consonancia con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, y no se observaron reacciones adversas nuevas o imprevistas.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
El perfil de seguridad del tocilizumab se estudió en 240 pacientes pediátricos con AIJp. En el estudio WA19977, 188 pacientes (2-17 años) fueron tratados con tocilizumab i.v.; en el estudio WA28117, 52 pacientes (1-17 años) fueron tratados con tocilizumab s.c. La exposición total al tocilizumab en la población global de exposición en la AIJp fue de 184,4 años-paciente con el tocilizumab i.v. y de 50,4 años-paciente con el tocilizumab s.c. En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con AIJp fue coherente con el conocido perfil de seguridad del tocilizumab, con la excepción de las RLI. La frecuencia de RLI que presentaron los pacientes con AIJp después de la aplicación de inyecciones de tocilizumab s.c. fue mayor que en los pacientes adultos con AR.

Infecciones

Las infecciones son los eventos observados con mayor frecuencia en la AIJp. La tasa de infecciones en la población global de exposición fue de 163,7 por 100 Los eventos observados más frecuentemente fueron la rinofaringitis y las infecciones de las vías respiratorias altas. La tasa de infecciones graves fue numéricamente superior en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (12,2 por 100 años-paciente) en comparación con los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (4,0 por 100 años-paciente). La incidencia de infecciones que implicaron la interrupción de la administración fue también numéricamente mayor en los pacientes con un peso <30 kg tratados con 10 mg/kg de tocilizumab (21,4%) que en los pacientes con un peso ≥30 kg, tratados con 8 mg/kg de tocilizumab (7,6%).

La tasa de infección en pacientes con AIJp tratados con tocilizumab s.c. fue comparable a la observada en los pacientes con AIJp tratados con tocilizumab i.v.

Reacciones a la infusión
En los pacientes con AIJp, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En la población global de exposición al tocilizumab, 11 pacientes (5,9%) sufrieron reacciones relacionadas con la infusión y 38 pacientes (20,2%) presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. Los eventos más frecuentes que se produjeron durante la infusión fueron la cefalea, las náuseas y la hipotensión arterial; los que ocurrieron más frecuentemente en las 24 horas siguientes a la infusión fueron los mareos y la hipotensión arterial. En general, las reacciones adversas observadas durante la infusión o en las 24 horas siguientes a ésta fueron de naturaleza similar a las observadas en pacientes con AR y con AIJs.

No se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas asociadas al tocilizumab y que exigieran suspender el tratamiento.

Inmunogenicidad
Un paciente del grupo de peso <30 kg tratado con 10 mg/kg desarrolló anticuerpos contra el tocilizumab sin presentar una reacción de hipersensibilidad, y posteriormente abandonó el estudio.

Artritis idiopática juvenil sistémica
La seguridad del tocilizumab i.v. en la AIJs se ha estudiado en 112 pacientes pediátricos de 2-17 años. En la parte comparativa y con doble enmascaramiento de 12 semanas de duración del ensayo clínico, 75 pacientes recibieron tratamiento con tocilizumab (8 o 12 mg/kg). Al cabo de 12 semanas, o en el momento en que los pacientes pasaron a recibir tratamiento de rescate debido al empeoramiento de la

enfermedad, se trató a los pacientes en la fase de extensión sin enmascaramiento en curso.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con AR.

Infecciones
En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa global de infecciones fue de 344,7 por 100 años-paciente en el grupo del tocilizumab y de 287,0 por 100 años- paciente en el grupo del placebo. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso (parte II), la tasa global de infecciones fue similar, de 306,6 por 100 años-paciente.

En el ensayo comparativo de 12 semanas, la tasa de infecciones graves en el grupo del tocilizumab fue de 11,5 por 100 años-paciente. En el estudio de extensión sin enmascaramiento en curso, la tasa global de infecciones graves se mantuvo estable, y fue de 11,3 por 100 años-paciente. Las infecciones graves notificadas fueron similares a las observadas en pacientes con AR, con la adición de la varicela y la otitis media.

Reacciones a la infusión
En los pacientes con AIJs, las reacciones relacionadas con la infusión se definieron como todos los eventos que tuvieron lugar durante una infusión o en las 24 horas posteriores a ésta. En el ensayo comparativo de 12 semanas, en el 4,0% de los pacientes del grupo del tocilizumab se registraron eventos durante la infusión; un evento (angioedema) se consideró grave y potencialmente mortal, y se retiró el tratamiento del estudio a este paciente.

En la experiencia del ensayo comparativo de 12 semanas, el 16% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 5,4% de los pacientes del grupo del placebo presentaron un evento en un plazo de 24 horas desde la infusión. En el grupo del tocilizumab, los eventos registrados fueron, entre otros, los siguientes: exantema, urticaria, diarrea, molestias epigástricas, artralgias y cefalea. Uno de estos eventos (urticaria) se consideró grave.

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente importantes asociadas al tocilizumab y que precisaron la suspensión del tratamiento en 1 de los 112 pacientes (<1%) tratados con tocilizumab en las partes comparativas y sin enmascaramiento del ensayo clínico.

Inmunogenicidad

Al inicio del estudio se realizaron pruebas a los 112 pacientes para detectar la presencia de anticuerpos contra el tocilizumab. Dos pacientes desarrollaron anticuerpos anti-tocilizumab; uno de ellos sufrió una reacción de hipersensibilidad que implicó su retirada.

Alteraciones analíticas
Alteraciones hematológicas
Neutrófilos
No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta valores inferiores a 1 × 109/l y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide
Administración IV:
En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 3,4% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME, en comparación con <0,1% en los pacientes que recibieron placebo + FAME. Aproximadamente la mitad de los casos de CAN <1 × 109/L tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores <0,5 × 10^9/L en el 0,3% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME. No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L y la aparición de infecciones graves.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de neutrófilos se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 3,7% de los pacientes. No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L y la aparición de infecciones graves. Artritis idiopática juvenil sistémica.

Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 7% de los pacientes del grupo del tocilizumab y en ningún paciente del grupo del placebo.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L en el 15% de los pacientes del

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

grupo del tocilizumab. No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta <1 × 10^9/L y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas
Artritis reumatoide
Administración IV:
En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta <100 × 10^3/µl en el 1,7% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME tradicionales, en comparación con <1% de los pacientes que recibieron placebo + FAME tradicionales, sin eventos hemorrágicos asociados.

En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de la disminución de la cifra de plaquetas se mantuvieron en consonancia con la observada en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, el 3% de los pacientes del grupo del placebo y el 1% en el grupo del tocilizumab En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta <100 × 10^3/µl en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas
Artritis reumatoide
Administración IV.:
Durante los ensayos comparativos de 6 semanas de duración, se observaron elevaciones transitorias de la concentración de ALT y AST más de 3 veces por encima del LSN en el 2,1% de los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab, en comparación con el 4,9% de los pacientes tratados con MTX, y en el 6,5% de los pacientes tratados con 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en comparación con el 1,5% de los pacientes que recibieron placebo + FAME. La adición de fármacos potencialmente hepatotóxicos (como el MTX) a la monoterapia con tocilizumab dio lugar a una mayor frecuencia de estas elevaciones. Se observaron elevaciones de la concentración de ALT y AST más de 5 veces superiores al LSN en el 0,7% de los pacientes que recibieron tocilizumab en monoterapia y en el 1,4% de los pacientes tratados con tocilizumab + FAME; en la mayoría de los casos se suspendió el tratamiento con tocilizumab. Estas elevaciones no se asociaron a ningún aumento clínicamente importante de la bilirrubina directa, ni tampoco a signos clínicos de hepatitis o de insuficiencia hepática. Durante el control analítico rutinario, la incidencia una concentración de bilirrubina indirecta por encima del LSN fue del 6,2%

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

en los pacientes que recibieron 8 mg/kg de tocilizumab + FAME en la población global de referencia.

En la población global de control y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de la concentración de ALT y AST se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en la población global de exposición al tocilizumab, se observó un aumento de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 3,7% y <1% de los pacientes, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación de la concentración de ALT o AST de 3 o más veces por encima del LSN en el 5% y 3% de los pacientes del grupo de tocilizumab, respectivamente, y en el 0% de los pacientes del grupo del placebo. En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, la elevación de la ALT o la AST 3 o más veces por encima del LSN se registró en el 12% y el 4% de los pacientes, respectivamente, en el grupo del tocilizumab.

Elevaciones de los parámetros lipídicos
Artritis reumatoide
Administración IV.:
Durante el control analítico rutinario en los ensayos comparativos de 6 meses, se observaron elevaciones de los parámetros lipídicos (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos) en pacientes tratados con tocilizumab. Aproximadamente el 24% de los pacientes que recibieron tocilizumab en ensayos clínicos presentaron elevaciones mantenidas del colesterol total >6,2 mmol/L (240mmol/L (160 mg/dl). En la mayoría de los pacientes no aumentaron los índices aterogénicos, y las elevaciones del colesterol total respondieron al tratamiento con hipolipidemiantes. En la población global de referencia y la población global de exposición, el patrón y la incidencia de elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los observados en los ensayos clínicos comparativos de 6 meses.

Artritis idiopática juvenil poliarticular
Durante el control analítico rutinario en el estudio del tocilizumab i.v. WA199777, el 3,4 % y el 10,4% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor de ≥200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente. En el estudio del tocilizumab s.c. WA28117, el 14,3% y el

12,8% de los pacientes presentaron después del inicio del estudio una elevación de la cifra de colesterol LDL hasta un valor ≥130 mg/dl y de la cifra de colesterol total hasta un valor ≥200 mg/dl en algún momento del tratamiento del estudio, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil sistémica
Durante el control analítico rutinario en el ensayo comparativo de 12 semanas, se produjo una elevación del colesterol total de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,5% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes que recibieron el placebo. Se registró una elevación del colesterol LDL de >1,5 veces a 2 veces por encima del LSN en el 1,9% de los pacientes del grupo del tocilizumab y el 0% de los pacientes del grupo del placebo. En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, el patrón y la incidencia de las elevaciones de los parámetros lipídicos se mantuvieron en consonancia con los datos del ensayo comparativo de 12 semanas.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Con formula cualitativa

Norma Farmacológica:5.2.0.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 0.2 para el producto TYENNE, se solicita al interesado:

1. Allegar en idioma español los documentos propuestos como MMR adicionales (Tarjeta de alerta para el paciente; Folleto para el paciente; Folleto para el profesional sanitario; Guía de dosificación).

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

3.2.2.6 LIRATIDE®18 mg/3mL

Expediente : 2030308
Radicado : 20251065489 / 20251332094
Fecha : 17/03/2025
Interesado : PHARMARKET AI S.A.S

Composición: Cada pluma autoinyectora contiene 6 mg de Liraglutide 6 mg en 1 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- En asociacion con metformina como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucemico en niños con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 10 años de edad que no han respondido a mettformina en monosterapia.
- Como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control lgucémico en adultos en monoterapia o combinado con uno o mas antidiabeticos orales (metformina, sulfonilureas inhibidores del cotransportadort sodio-glucosa tipo 2 (SLGT2I) on tiazoidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucemico adecuado. Tratamiento combinado con insulina en pacientes no logran un adecuado control glúcemico, con liraglutide y metformina.
- Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liragluitide para reducrti el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.
- En combinación con una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: mayor o igual a 30 kg/m² (obesidad), o mayor o igual a 27 kg/m² y menor a 30 kg/m² (sobrepeso), en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño.
- Complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas inhibidores delcotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SLGT2i) o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucémico adecuado.
- Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Liraglutida y metformina.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado 20251065489

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20251065489 / 20251332094, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para Liraglutid (LIRATIDE®) 18 mg/3mL solución inyectable; asimismo aprobación de inserto versión 1 allegado mediante Radicado 20251065489, en las indicaciones:

- ***"En asociacion con metformina como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucemico en niños con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 10 años de edad que no han respondido a mettformina en monosterapia.***
- ***Como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control lgucémico en adultos en monoterapia o combinado con uno o mas antidiabeticos orales (metformina, sulfonilureas inhibidores del cotransportadort sodio-glucosa tipo 2 (SLGT2l) on tiazoidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucemico adecuado. Tratamiento combinado con insulina en pacientes no logran un adecuado control glúcemico, con liraglutide y metformina.***
- ***Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liragluitide para reducrti el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2.***
- ***En combinación con una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: mayor o igual a 30 kg/m² (obesidad), o mayor o igual a 27 kg/m² y menor a 30 kg/m² (sobrepeso), en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia o apnea obstructiva del sueño.***
- ***Complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas inhibidores delcotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SLGT2i) o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucémico adecuado.***
- ***Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con Liraglutida y metformina".***

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La solicitud incluye la aprobación de la evaluación farmacológica y del inserto del medicamento. Durante el trámite se presentaron alcances, entre ellos la inclusión de una nueva indicación relacionada con el manejo crónico del peso corporal en pacientes con obesidad o sobrepeso asociado a comorbilidades, además de las indicaciones ya conocidas para diabetes mellitus tipo 2.

La evaluación clínica incluyó un estudio farmacocinético fase I, aleatorizado, doble ciego, de dosis única y diseño cruzado 2 × 2, realizado en 36 sujetos sanos, de los cuales 35 integraron la población farmacocinética evaluable. Cada participante recibió una dosis subcutánea única de 0,6 mg de TD Liraglutide Injection y 0,6 mg de Victoza®, en dos periodos separados por un lavado mínimo de siete días. Los parámetros farmacocinéticos primarios fueron la concentración plasmática máxima (Cmax), el área bajo la curva hasta la última concentración cuantificable (AUC0-last) y el área bajo la curva hasta infinito (AUC0-inf). La razón de medias geométricas test/referencia fue 1,0450 para Cmax, con intervalo de confianza (IC) del 90% de 0,9982–1,0939; 1,0446 para AUC0-last, con IC 90% de 1,0070–1,0836; y 1,0434 para AUC0-inf, con IC 90% de 1,0064–1,0818. Los tres intervalos estuvieron comprendidos dentro del rango preestablecido de bioequivalencia de 0,80–1,25. La mediana del tiempo hasta la concentración máxima (Tmax) fue de 10 horas con ambos productos y la vida media fue de 9,42 horas con TD Liraglutide Injection y 9,24 horas con Victoza®.

El estudio fase III fue multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, realizado durante 26 semanas en 39 centros de China, en 524 adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada con metformina, sulfonilurea o ambas; 262 recibieron TD Liraglutide Injection y 262 Victoza®. El desenlace primario fue el cambio de hemoglobina glucosilada (HbA1c) desde el inicio hasta la semana 26, con un margen de equivalencia preestablecido de ±0,4%. El cambio medio fue −1,64% con TD Liraglutide Injection y −1,62% con Victoza®; la diferencia ajustada fue 0,00%, con IC 95% de −0,18 a 0,18, dentro del margen establecido. Como desenlaces secundarios, el cambio de glucosa venosa en ayunas fue −2,137 y −2,004 mmol/L, respectivamente, con diferencia ajustada de 0,080 mmol/L (IC 95%: −0,280 a 0,439; p=0,663); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el perfil de automonitoreo de glucosa de siete puntos, y alcanzaron HbA1c <7% 130 participantes (49,6%) con TD Liraglutide Injection y 133 (50,8%) con Victoza® (p=0,801). Los eventos adversos emergentes del tratamiento ocurrieron en 82,1% y 79,0%, los eventos adversos serios en 5,0% y 6,5%, y los episodios de hipoglucemia en 21,8% y 24,0%, respectivamente; no se registraron muertes, hipoglucemia grave, pancreatitis aguda ni elevación confirmada de calcitonina ≥20 pg/mL. Se detectaron anticuerpos antifármaco en 62,6% de los participantes con TD Liraglutide Injection y 56,9% con

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Victoza®, sin efecto estadísticamente significativo sobre HbA1c o glucosa en ayunas durante el periodo evaluado.

En cuanto a la indicación *"Para reducir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular acompañado de otras medidas que reduzcan el riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se ha demostrado la eficacia de liraglutida para reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal en adultos con diabetes mellitus tipo 2".* La Sala encuentra que, en concordancia con lo expresado en el Decreto 677 de 1995, en el artículo de definiciones *"Indicaciones. Estados patológicos o padecimientos a los cuales se aplica un medicamento",* la Sala Especializada de Medicamentos considera que en indicaciones se identifican los pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento, por tanto, no es un lugar adecuado para hacer mención a los efectos terapéuticos, especialmente cuando se hace referencia a disminución de morbimortalidad. Adicionalmente, hacer solo mención a un beneficio clínico sin mencionar la magnitud de este beneficio y sin mencionar los riesgos y sus magnitudes, induce a una interpretación equivoca de los beneficios y riesgos de utilizar una intervención farmacológica.

La Sala precisa que las consecuencias de los tratamientos no deben estar incluidas en las indicaciones y que éstas pueden ser reivindicadas en otro tipo de información, tal como los datos de estudios clínicos. La Sala considera que no expresar en la indicación el posible resultado en cuanto a reducción de riesgo de morbilidad y disminución de la mortalidad cardiovascular y de otras patologías, no limita el uso del medicamento en quienes lo necesitan, puesto que el paciente que lo requiere se puede beneficiar de las consecuencias esperadas del tratamiento.

La Sala continuará en su tarea para que en las indicaciones no se reivindiquen usos y consecuencias de las terapias, es importante que dicha información esté presentada en apartados distintos en los que se declare en contexto los posibles beneficios y riesgos con sus tamaños de efecto, de manera que la información se presente en forma balanceada.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

Composición: Cada pluma autoinyectora contiene 6 mg de Liraglutide 6 mg en 1 mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Indicaciones:

- **En asociación con metformina como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en niños con diabetes mellitus tipo 2 a partir de los 10 años de edad que no han respondido a metformina en monoterapia.**

- **Como complemento de la dieta y el ejercicio para lograr un control glucémico en adultos en monoterapia o combinado con uno o más antidiabéticos orales (metformina, sulfonilureas, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SLGT2i) o tiazolidinediona) cuando el tratamiento con metformina no ofrece un control glucémico adecuado. Tratamiento combinado con insulina en pacientes que no logran un adecuado control glucémico, con liraglutida y metformina.**

- **En pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida.**

- **En combinación a una dieta baja en calorías y el aumento de la actividad física, para el manejo crónico del peso en pacientes adultos con un Índice de Masa Corporal (IMC) inicial de: mayor o igual a 30 kg/m2 (obesidad), o mayor o igual a 27 kg/m2 a menor a 30 kg/m2 (sobrepeso) en presencia de al menos una comorbilidad relacionada con el peso como disglucemia (pre-diabetes y diabetes mellitus tipo 2), hipertensión, dislipidemia, o apnea obstructiva del sueño.**

Dosificación y Grupo etario
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología
Con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal, la dosis inicial es de 0,6 mg de liraglutida al día. Transcurrida al menos una semana, debe incrementarse la dosis a 1,2 mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un incremento en la dosis de 1,2 mg a 1,8 mg y, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, es posible aumentar la dosis a 1,8 mg para lograr así una nueva mejora del control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1,8 mg.

Cuando se añade liraglutida a una sulfonilurea o insulina, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección Precauciones y advertencias). La terapia combinada con una sulfonilurea solo es válida en pacientes adultos.

No es necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de liraglutida. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de sulfonilurea e insulina, en particular cuando se inicia el tratamiento con liraglutida y se reduce la insulina. Se recomienda una reducción gradual de la dosis de insulina.

<u>En pacientes adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso:</u>
La dosis inicial es de 0,6 mg una vez al día. La dosis se debe aumentar hasta 3,0 mg una vez al día en incrementos de 0,6 mg en intervalos de al menos una semana para que mejore la tolerancia gastrointestinal (ver tabla 1). Si el paciente no tolera un aumento de la dosis durante dos semanas consecutivas, se debe considerar interrumpir el tratamiento. No se recomiendan dosis diarias superiores a 3,0 mg.

Tabla 1 Programa de aumento de la dosis

	Dosis	Semanas
Aumento de la dosis 4 semanas	0,6 mg	1
	1,2 mg	1
	1,8 mg	1
	2,4 mg	1
Dosis de mantenimiento	3,0 mg	

Dosis olvidadas
Si se olvida una dosis y han transcurrido menos de 12 horas de la hora de administración habitual, el paciente se debe inyectar la dosis lo antes posible. Si quedan menos de 12 horas para la próxima dosis, el paciente no se debe inyectar la dosis olvidada y reanudar el régimen de una vez al día con la siguiente dosis programada. No se debe inyectar una dosis adicional o aumentarla para compensar la dosis olvidada.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Liraglutida no se debe utilizar en combinación con otro agonista del receptor de GLP-1. Cuando se inicia el tratamiento con liraglutida, se debe considerar reducir la dosis de insulina o de secretagogos de la insulina (como sulfonilureas) que se administran de forma concomitante para reducir el riesgo de hipoglucemia. Es necesario realizar autocontroles de la glucemia para ajustar la dosis de insulina o secretagogos de insulina (ver sección Precauciones y advertencias).

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes de edad avanzada (>65 años)
No es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes de 75 años en adelante es limitada, por lo que no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección Precauciones y advertencias).

Insuficiencia renal
No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 ml/min). No se recomienda utilizar liraglutida en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (ver secciones Precauciones y advertencias y Reacciones adversa).

Insuficiencia hepática
No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se recomienda utilizar liraglutida en pacientes con insuficiencia hepática grave y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (ver sección Precauciones y advertencias).

Población pediátrica
No es necesario un ajuste de dosis en adolescentes y niños a partir de 10 años de edad. No hay datos disponibles en niños menores de 10 años de edad.

<u>Forma de administración</u>

Liraglutida solo se debe administrar por vía subcutánea. No se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Liraglutida se administra una vez al día en cualquier momento, con independencia de las comidas, y se puede inyectar de forma subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo. Tanto el lugar de inyección como el momento de la administración pueden modificarse sin necesidad de ajustar la dosis. No obstante, es preferible que Liraglutida se inyecte en torno a la misma hora del día, una vez que se haya elegido la hora del día más conveniente. Los puntos de inyección siempre deben rotarse para reducir el riesgo de depósitos amiloides en el punto de inyección (ver sección Reacciones adversas).

Contraindicaciones
Hipersensibilidad a liraglutida o a alguno de los excipientes.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Precauciones y advertencias
No se debe utilizar liraglutida en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Liraglutida no es un sustituto de la insulina. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección Dosificación y Grupo etario).

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada. No se recomienda el uso de liraglutida en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea.

Aspiración en asociación con anestesia general o sedación profunda
Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibieron agonistas de receptores GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por consiguiente, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al retraso en el vaciado gástrico (ver sección Reacciones adversas) antes de realizar los procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

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.

Pacientes con insuficiencia cardiaca
No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA) y, por lo tanto, el uso de liraglutida no se recomienda en estos pacientes.

Poblaciones especiales
No se ha establecido la seguridad y eficacia de liraglutida para controlar el peso en pacientes:
- **de 75 años de edad en adelante,**
- **tratados con otros productos para controlar el peso,**
- **con obesidad debida a trastornos endocrinos o alimenticios o al tratamiento con medicamentos que pueden provocar aumento de peso,**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- **con insuficiencia renal grave,**
- **con insuficiencia hepática grave.**

No se recomienda el uso en estos pacientes (ver sección Dosificación y Grupo etario).

Como liraglutida no se ha estudiado para controlar el peso en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, se debe utilizar con precaución en estos pacientes ((ver sección Dosificación y Grupo etario).
La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada. No se recomienda el uso de liraglutida en estos pacientes ya que se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea.

Pancreatitis
Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida, y este no se debe reanudar si se confirma la pancreatitis aguda.

Colelitiasis y colecistitis
En ensayos clínicos sobre control del peso, se ha observado una mayor tasa de colelitiasis y colecistitis en los pacientes tratados con liraglutida que en los pacientes tratados con placebo. El hecho de que la pérdida importante de peso puede aumentar el riesgo de colelitiasis y, por consiguiente de colecistitis, solo explicó parcialmente la mayor tasa con liraglutida. La colelitiasis y la colecistitis pueden requerir hospitalización y colecistectomía. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la colelitiasis y la colecistitis.

Enfermedad tiroidea
En ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con diabetes tipo 2 se han notificado acontecimientos adversos tiroideos tales como bocio, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente. Por tanto, liraglutida se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedad tiroidea.

Frecuencia cardiaca
En ensayos clínicos se ha observado que liraglutida produce un aumento de la frecuencia cardiaca. La frecuencia cardiaca se debe controlar de forma periódica de acuerdo con la práctica clínica habitual. Se debe informar a los pacientes de los síntomas del aumento de la frecuencia cardiaca (palpitaciones o sensación de aceleración del pulso en reposo). El tratamiento con liraglutida se debe interrumpir en pacientes que experimenten un incremento sostenido clínicamente significativo de la frecuencia cardiaca en reposo.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Deshidratación
Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo en pacientes en tratamiento con agonistas del receptor de GLP-1. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con liraglutida de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a los que se les administra liraglutida en combinación con insulina y/o sulfonilurea podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de insulina y/o sulfonilurea.

Población pediátrica
Se han notificado episodios clínicamente significativos de hipoglucemia en adolescentes (≥12 años) tratados con liraglutida. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la hipoglucemia y las acciones pertinentes.

Hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus en tratamiento con insulina
No se debe utilizar liraglutida como un sustituto de insulina en pacientes con diabetes mellitus. Se ha notificado cetoacidosis diabética en pacientes insulinodependientes después de una interrupción rápida o reducción de la dosis de insulina (ver sección Dosificación y Grupo etario).

Excipientes
Liraglutida contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

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.

Interacciones

***In vitro*, liraglutida ha demostrado un potencial muy bajo de estar implicada en interacciones farmacocinéticas con otras sustancias activas relacionadas con el citocromo P450 (CYP) y la unión a proteínas plasmáticas.**

El leve retraso en el vaciamiento gástrico asociado a liraglutida puede influir en la absorción de medicamentos orales administrados de forma concomitante. Los estudios de interacción no han demostrado ningún retraso clínicamente significativo

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

en la absorción y, por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis.
Se han realizado estudios de interacciones con 1,8 mg de liraglutida. El efecto sobre la tasa de vaciamiento gástrico fue equivalente para 1,8 mg y 3,0 mg de liraglutida, ($AUC_{0-300\ min}$ de paracetamol). Pocos pacientes tratados con liraglutida notificaron al menos un episodio de diarrea grave. La diarrea puede influir en la absorción de medicamentos de administración oral concomitante.

Warfarina y otros derivados de la cumarina
No se han realizado estudios de interacciones. No se puede excluir una interacción clínicamente significativa con principios activos con escasa solubilidad o índice terapéutico estrecho, tales como la warfarina. Al inicio del tratamiento con liraglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina se recomienda un control de la Razón Normalizada Internacional (INR) más frecuente.

Paracetamol (Acetaminofeno)
Liraglutida no modificó la exposición total del paracetamol tras la administración de una dosis única de 1 000 mg. Se produjo una disminución del 31% en la $C_{máx}$ de paracetamol y un retraso en el $t_{máx}$ medio de hasta 15 min. No es necesario un ajuste de dosis en el uso concomitante de paracetamol.

Atorvastatina
Liraglutida no modificó la exposición total de atorvastatina tras la administración de una dosis única de 40 mg de atorvastatina. Por lo tanto, no es necesario un ajuste de dosis de atorvastatina cuando se administra con liraglutida. Se produjo una disminución del 38% en la $C_{máx}$ de atorvastatina y el $t_{máx}$ medio se retrasó de 1 a 3 horas con liraglutida.

Griseofulvina
Liraglutida no modificó la exposición total de griseofulvina tras la administración de una dosis única de 500 mg de griseofulvina. Se produjo un aumento del 37% en la $C_{máx}$ de griseofulvina y el $t_{máx}$ medio permaneció inalterado. No es necesario un ajuste de dosis de griseofulvina ni de otros componentes de baja solubilidad y alta permeabilidad.

Digoxina
La administración de una única dosis de 1 mg de digoxina con liraglutida produjo una reducción en el AUC de digoxina de un 16%; la $C_{máx}$ disminuyó un 31%. Se produjo un retraso en el $t_{máx}$ medio de la digoxina de 1 a 1,5 horas. No es necesario un ajuste de dosis de digoxina en base a estos resultados.

Lisinopril

La administración de una única dosis de 20 mg de lisinopril con liraglutida mostró una reducción en el AUC de lisinopril de un 15%; la $C_{máx}$ disminuyó un 27%. Se produjo un retraso en el $t_{máx}$ medio del lisinopril que pasó de 6 a 8 horas con liraglutida. No es necesario un ajuste de dosis de lisinopril en base a estos resultados.

Anticonceptivos orales

Tras la administración de una única dosis de un medicamento anticonceptivo oral, liraglutida disminuyó la $C_{máx}$ de etinilestradiol y levonorgestrel un 12% y un 13%, respectivamente. Se produjo un retraso en el $t_{máx}$ de alrededor de 1,5 horas con liraglutida para ambos compuestos. No se observó ningún efecto clínicamente significativo sobre la exposición total ni al etinilestradiol ni al levonorgestrel. Se prevé, por lo tanto, que el efecto anticonceptivo permanezca inalterado cuando se administran de forma conjunta con liraglutida.

Insulina

No se han observado interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre liraglutida e insulina detemir, cuando se administra una dosis única de insulina detemir 0,5 U/kg con liraglutida 1,8 mg una vez alcanzada la homeostasia en pacientes con diabetes tipo 2.

Población pediátrica

Solo se han realizado estudios de interacción en adultos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos que existen sobre la utilización de liraglutida en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo en seres humanos.

No se debe administrar liraglutida durante el embarazo. Se debe interrumpir el tratamiento con liraglutida en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo.

Lactancia

Se desconoce si liraglutida se excreta en la leche materna. Estudios realizados en animales han mostrado que la transferencia a la leche de liraglutida y metabolitos de

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

estrecha relación estructural es baja. Estudios preclínicos han mostrado una reducción en el crecimiento neonatal relacionada con el tratamiento en crías de rata en periodo de lactancia. Dada la falta de experiencia, no se debe usar liraglutida durante el periodo de lactancia.

Fertilidad
Los estudios en animales no han revelado efectos nocivos relacionados con la fertilidad, aparte de una ligera disminución en el número de implantes vivos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
La influencia de liraglutida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen y utilizan máquinas, en especial cuando se utilice liraglutida en combinación con una sulfonilurea o una insulina.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
En cinco ensayos clínicos de gran tamaño a largo plazo de fase 3a, más de 2.500 pacientes adultos recibieron tratamiento con liraglutida solo o en combinación con metformina, una sulfonilurea (con o sin metformina) o metformina más rosiglitazona.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia durante los ensayos clínicos fueron los trastornos gastrointestinales: náuseas y diarrea fueron muy frecuentes, mientras que vómitos, estreñimiento, dolor abdominal y dispepsia fueron frecuentes. Al inicio de la terapia, estas reacciones adversas gastrointestinales pueden aparecer con mayor frecuencia. Estas reacciones suelen disminuir una vez transcurridos algunos días o semanas de tratamiento continuado. También fueron frecuentes cefalea y nasofaringitis. Además, resultó ser frecuente la hipoglucemia, y muy frecuente si se utiliza liraglutida en combinación con una sulfonilurea. La hipoglucemia grave se ha observado principalmente cuando se combina con una sulfonilurea.

Se evaluó la seguridad de liraglutida en 5 ensayos doble ciegos controlados con placebo en los que participaron 5 813 pacientes adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso. En general, las reacciones gastrointestinales fueron las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento (67,9%) (ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas).

Tabla de reacciones adversas

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas notificadas en ensayos a largo plazo de fase 3a controlados, el ensayo LEADER (un ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular) y en notificaciones espontáneas (poscomercialización). Las frecuencias de todos los acontecimientos se han calculado en base a su incidencia en ensayos clínicos de fase 3a.

Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2 Reacciones adversas en ensayos a largo plazo controlados de fase 3a, el ensayo a largo plazo de resultado cardiovascular (LEADER) y notificaciones espontáneas (poscomercialización)

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Nasofaringitis Bronquitis				
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones anafilácticas		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia Anorexia Disminución del apetito	Deshidratación			
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	Disgeusia			
Trastornos cardiacos		Aumento de la frecuencia cardiaca				

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dispepsia Dolor abdominal superior Estreñimiento Gastritis Flatulencia Distensión abdominal Enfermedad de reflujo gastroesofágico Malestar abdominal Dolor de muelas	Retraso del vaciamiento gástrico	Obstrucción intestinal	Pancreatitis (incluida pancreatitis necrosante)	
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis Colecistitis			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sarpullido	Urticaria Prurito			Amiloidosis cutánea
Trastornos renales y urinarios			Insuficiencia renal Fallo renal agudo			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga Reacciones en el lugar de inyección	Malestar			

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Exploraciones complementarias		Aumento de lipasa* Aumento de amilasa*				

*** Solo de los ensayos clínicos controlados de fase 3b y 4 donde se midieron.**

En la Tabla 3 se presentan las reacciones adversas notificadas en adultos con obesidad o sobrepeso con al menos una comorbilidad relacionada con el peso

Tabla 3 Reacciones adversas notificadas en adultos

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipoglucemia*	Deshidratación		
Trastornos psiquiátricos		Insomnio**			
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Mareo Disgeusia			
Trastornos cardiacos			Taquicardia		

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Vómitos Diarrea Estreñimiento	Sequedad de boca Dispepsia Gastritis Enfermedad de reflujo gastroesofágico Dolor abdominal superior Flatulencia Eructos Distensión abdominal	Pancreatitis*** Retraso del vaciamiento gástrico ******		Obstrucción intestinal†
Trastornos hepatobiliares		Colelitiasis***	Colecistitis***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema	Urticaria		Amiloidosis cutánea
Trastornos renales y urinarios				Fallo renal agudo Insuficiencia renal	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Reacciones en el lugar de	Malestar		

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
		inyección Astenia Fatiga			
Exploraciones complementarias		Lipasa elevada Amilasa elevada			

***Se notificaron casos de hipoglucemia (según los síntomas indicados por los pacientes y no confirmados mediante mediciones de glucosa en sangre) en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con liraglutida en combinación con dieta y ejercicio. Para obtener más información, ver la sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas".**

****El insomnio se produjo principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento.**

*****Ver sección Precauciones y advertencias.**

******A partir de ensayos clínicos controlados de fase 2, 3a y 3b.**

†RAM de fuentes poscomercialización

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un ensayo clínico con liraglutida en monoterapia, la frecuencia de hipoglucemia notificada con liraglutida resultó inferior a la frecuencia notificada por los pacientes tratados con un comparador activo (glimepirida). Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales, infecciones e infestaciones.

Hipoglucemia

La mayoría de los episodios confirmados de hipoglucemia en los ensayos clínicos fueron leves. No se observaron episodios de hipoglucemia grave en el ensayo con liraglutida en monoterapia. Se puede producir con poca frecuencia hipoglucemia grave y se ha observado principalmente cuando liraglutida se combina con una sulfonilurea (0,02 casos/paciente año). Se observaron muy pocos episodios (0,001 casos/paciente año) al administrar liraglutida en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas. El riesgo de hipoglucemia es bajo con el uso combinado de insulina basal y liraglutida (1,0 acontecimientos por paciente/año). En el estudio LEADER, se notificaron episodios de hipoglucemia grave con una tasa menor con liraglutida frente a grupo (1,0 frente a 1,5 eventos por 100 paciente-años; cociente de tasas estimado de 0,69 [0,51 a 0,93]). Para los pacientes tratados con

insulina premezclada al inicio y al menos durante las 26 semanas posteriores, la tasa de hipoglucemia grave para liraglutida y placebo fue de 2,2 eventos por 100 paciente-años.

Hipoglucemia en pacientes sin diabetes mellitus tipo 2
En ensayos clínicos realizados en pacientes con obesidad o sobrepeso sin diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Saxenda en combinación con dieta y ejercicio, no se notificaron episodios hipoglucémicos graves (que requiriesen la asistencia de terceras personas). El 1,6% de los pacientes tratados con Saxenda y el 1,1% de los pacientes tratados con placebo notificaron que presentaron síntomas de episodios hipoglucémicos; sin embargo, estos episodios no se confirmaron mediante mediciones de glucosa en sangre. La mayoría de los episodios fueron leves.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2
En un ensayo clínico realizado en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con Saxenda en combinación con dieta y ejercicio, se notificó hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de terceras personas) en el 0,7% de los pacientes tratados con Saxenda y solo en pacientes tratados de forma concomitante con sulfonilurea. Además, se documentaron casos de hipoglucemia sintomática en el 43,6% de los pacientes tratados con Saxenda y en el 27,3% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes que no se trataron con sulfonilurea de forma concomitante, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática (definidos como glucosa en plasma ≤ 3,9 mmol/l acompañados de síntomas) en el 15,7% de los pacientes tratados con Saxenda y el 7,6% de los pacientes tratados con placebo.

Hipoglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina
En un ensayo clínico realizado en pacientes con obesidad o sobrepeso con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina y liraglutida 3,0 mg/día en combinación con dieta y ejercicio y hasta 2 ADOs (Antidiabéticos Orales), se notificó hipoglucemia grave (que requirió la asistencia de terceras personas) en el 1,5% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día. En este ensayo, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática (definidos como glucosa en plasma ≤ 3,9 mmol/l acompañados de síntomas) en el 47,2% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día y en el 51,8% de los pacientes tratados con placebo. Entre los pacientes en tratamiento concomitante con sulfonilureas, se documentaron episodios de hipoglucemia sintomática en el 60,9% de los pacientes tratados con liraglutida 3,0 mg/día y en el 60,0% de los pacientes tratados con placebo.

Reacciones adversas gastrointestinales
Al combinar liraglutida con metformina, el 20,7% de los pacientes notificó al menos

un episodio de náuseas y el 12,6% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. Al combinar liraglutida con una sulfonilurea, el 9,1% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 7,9% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. La mayor parte de los episodios fueron de leves a moderados y se produjeron de una forma dependiente de la dosis. Con el tratamiento continuado, la frecuencia y la gravedad disminuyeron en la mayoría de los pacientes que sufrieron náuseas en un primer momento.

Los pacientes de 65 años de edad en adelante pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.

Los pacientes con insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min y 30–59 ml/min respectivamente) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.

Colelitiasis y colecistitis
Se han notificado pocos casos de colelitiasis (0,4%) y colecistitis (0,1%) durante los ensayos clínicos a largo plazo controlados de fase 3a con liraglutida. En el estudio LEADER, la frecuencia de colelitiasis y colecistitis fue de 1,5% y 1,1% para liraglutida y de 1,1% y 0,7% para placebo respectivamente

Amiloidosis cutánea
Puede producirse amiloidosis cutánea en el punto de inyección (ver sección Dosificación y Grupo etario).

Fallo renal agudo
En pacientes tratados con agonistas del receptor de GLP-1 se han notificado casos de fallo renal agudo. La mayoría de los casos notificados se produjeron en pacientes que habían experimentado náuseas, vómitos o diarrea con la consiguiente disminución del volumen (ver sección Precauciones y advertencias).

Interrupción del tratamiento
En los ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más) la incidencia de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 7,8% en pacientes tratados con liraglutida y del 3,4% en pacientes tratados con el comparador. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con liraglutida fueron náuseas (2,8% de los pacientes) y vómitos (1,5%).

Reacciones en el lugar de inyección
Se han notificado reacciones en el lugar de inyección en aproximadamente el 2% de

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

los pacientes que recibieron liraglutida en ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más). Estas reacciones, por lo general, han sido leves.

Pancreatitis
Durante los ensayos clínicos a largo plazo controlados de fase 3 con liraglutida, se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda (<0,2%). También se han notificado casos de pancreatitis desde su comercialización. En el ensayo LEADER, la frecuencia de pancreatitis aguda confirmada por adjudicación fue de 0,4% para liraglutida y 0,5% para placebo respectivamente (ver sección Precauciones y advertencias).

Reacciones alérgicas
Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado reacciones alérgicas que incluyen urticaria, sarpullido y prurito.
Durante la comercialización de liraglutida, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema. Se han notificado pocos casos de angioedema (0,05%) durante todos los ensayos clínicos a largo plazo con liraglutida.

Taquicardia
En ensayos clínicos se notificó taquicardia en el 0,6% de los pacientes tratados con Saxenda y en el 0,1% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de los episodios fueron leves o moderados. Se trató de episodios aislados que en su mayoría se resolvieron durante el tratamiento continuado con Saxenda.

Población pediátrica
En general, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en adolescentes y niños a partir de 10 años de edad fueron comparables a las observadas en la población adulta. La tasa de episodios de hipoglucemia confirmada fue mayor con liraglutida (0,58 casos/paciente año) en comparación con placebo (0,29 casos/paciente año). La tasa fue mayor con liraglutida (1,82 casos/paciente año) en comparación con placebo (0,91 casos/paciente año) en pacientes tratados con insulina antes de confirmar el episodio de hipoglucemia. No ocurrieron episodios de hipoglucemias graves en el grupo de tratamiento con liraglutida.

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

Sobredosis
Durante los ensayos clínicos y la comercialización, se han notificado casos de sobredosis de hasta 40 veces (72 mg) la dosis de mantenimiento recomendada. Los eventos notificados incluyeron náuseas, vómitos, diarrea intensos e hipoglucemia grave.

En caso de sobredosis, se debe iniciar el tratamiento de soporte adecuado en función de los síntomas y signos clínicos del paciente. El paciente debe de observar signos clínicos de deshidratación y se deben monitorizar los niveles de glucosa en sangre.

Norma Farmacológica: 8.2.3.0.N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR versión 1.0 para el producto LIRATIDE, se solicita al interesado:

1. Ajustar el PGR con las preocupaciones de seguridad descritas para el producto de referencia.
2. Allegar la metodología del programa de farmacovigilancia activa propuesto.

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

3.2.2.7 NEPEXTO® 50mg/mL

Expediente : 20303180
Radicado : 20251070976
Fecha : 17/03/2025
Interesado : PHARMARKET AI S.A.S

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 50 mg de etanercept por cada mL
Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Artritis reumatoide
Nepexto, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos

antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada. Nepexto puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado. Nepexto también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. Nepexto, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil
Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato. Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica
Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Etanercept mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial
Espondilitis anquilosante: Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.
Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (RM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Psoriasis en placas
Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

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 con fines de obtención de registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Ficha técnica del producto allegada mediante radicado 20251070976

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251070976, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica para el medicamento Nepexto®, principio activo Etarnecept 50 mg/mL solución inyectable_; asimismo, aprobación de información para prescribir (IPP) – Inserto versión ETA-INJ-25-PFS-01-24-00 allegado mediante Radicado 20251070976, , en las indicaciones: "*Artritis reumatoide*: Nepexto, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada. Nepexto puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado. Nepexto también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. Nepexto, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física. *Artritis idiopática juvenil:* Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato. Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional. *Artritis psoriásica:* Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Etanercept mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad. *Espondiloartritis axial.* Espondilitis anquilosante: Tratamiento de la

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional. Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (RM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE). *Psoriasis en placas:* Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA). *Psoriasis pediátrica en placas:* Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias".

El interesado allegó los siguientes cuatro estudios clínicos como evidencia de eficacia y seguridad:

Estudio ETA.50/334: ensayo fase I, aleatorizado, cruzado, controlado con activo y de dosis única, diseñado para comparar la farmacocinética y seguridad de Nepexto® (etanercept biosimilar) frente a Enbrel® en voluntarios sanos adultos. Se incluyeron 52 hombres sanos jordanos de 18 a 50 años, de los cuales 43 fueron evaluables para el análisis farmacocinético. Los participantes recibieron una dosis única subcutánea de 50 mg de Nepexto® o Enbrel®, siguiendo un diseño cruzado de dos períodos con secuencia aleatoria de tratamientos.

El objetivo primario fue comparar los parámetros farmacocinéticos de exposición (AUC_{0-480}, $AUC_{0-\infty}$ y Cmax) entre ambos productos. Los resultados demostraron una elevada similitud farmacocinética, con razones de medias geométricas Nepexto®/Enbrel® de 0.9503 para AUC_{0-480}, 0.9465 para $AUC_{0-\infty}$ y 0.9964 para Cmax. Los intervalos de confianza del 90% para todos los parámetros se encontraron completamente dentro del margen de bioequivalencia de 80%-125%. Los parámetros secundarios, incluidos Tmax, vida media de eliminación (t½), depuración (Cl), volumen de distribución (Vd) y constante de eliminación (Kel), también fueron comparables entre tratamientos.

La evaluación de seguridad incluyó monitorización de eventos adversos, pruebas de función hepática y renal, serologías y electrocardiogramas. No se registraron eventos adversos graves y todos los eventos notificados se resolvieron completamente. En total se reportaron 53 eventos adversos en 24 participantes, distribuidos de forma similar entre Nepexto® (26 eventos) y Enbrel® (27 eventos). La mayoría fueron leves (79.3%) y el resto moderados (20.7%), con resolución completa en todos los casos. No se

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

identificaron hallazgos clínicamente relevantes en electrocardiogramas, función hepática, función renal ni otros parámetros de laboratorio

Estudio YLB113-001: ensayo fase I, aleatorizado, cruzado y controlado con activo, diseñado para comparar la farmacocinética y seguridad de YLB113/Nepexto® (etanercept biosimilar) frente a Enbrel® en voluntarios sanos japoneses. Se incluyeron 60 hombres sanos de 20 a 45 años, de los cuales 58 fueron evaluables para el análisis farmacocinético y 59 para seguridad. Los participantes recibieron una dosis única subcutánea de 25 mg de cualquiera de los dos productos bajo un diseño cruzado.

El objetivo primario fue demostrar bioequivalencia mediante la comparación de la exposición sistémica (AUC0-t) y la concentración máxima (Cmax). En los 58 sujetos evaluables, las razones de medias geométricas para AUC(0-480) y Cmax fueron 1.12 y 1.13, respectivamente. Los intervalos de confianza del 90% para ambos parámetros se mantuvieron completamente dentro del margen regulatorio de bioequivalencia de 80%-125%, confirmando la equivalencia farmacocinética entre ambos productos. Los parámetros secundarios, incluidos AUCinf, Tmax, vida media (t½), volumen de distribución (Vd) y constante de eliminación (Kel), también fueron similares.

La evaluación de seguridad incluyó monitorización de eventos adversos, función hepática y renal, serologías y electrocardiogramas. Los eventos adversos ocurrieron en 6 de 59 sujetos (10.2%) tratados con YLB113 y en 12 de 60 sujetos (20.0%) tratados con Enbrel®. La mayoría fueron leves y sin relación causal con el tratamiento. Los trastornos gastrointestinales fueron los eventos más frecuentes con YLB113 (5.1%), mientras que las infecciones y enfermedades parasitarias fueron las más frecuentes con Enbrel® (6.7%). Los eventos adversos considerados no relacionados con el medicamento ocurrieron en 8.5% de los sujetos tratados con YLB113 y en 15.0% de los tratados con Enbrel®. No se registraron eventos adversos graves ni hallazgos clínicamente relevantes en los parámetros de laboratorio, signos vitales o electrocardiogramas.

Estudio LBC-14-155: ensayo fase I, abierto, aleatorizado, cruzado, de dos períodos y controlado con activo, diseñado para comparar la farmacocinética y seguridad de LUBT005/Nepexto® (etanercept biosimilar) frente a Enbrel® en voluntarios sanos adultos de la India. Se planificó la inclusión de 58 sujetos, de los cuales 38 fueron evaluables para el análisis farmacocinético. Los participantes recibieron una dosis única subcutánea de 50 mg de etanercept biosimilar o Enbrel® en un diseño cruzado. Tras un período de selección de hasta 21 días, los participantes recibieron una dosis única subcutánea de 50 mg de Nepexto® o Enbrel®. Se obtuvieron muestras farmacocinéticas seriadas desde antes de la administración y hasta las 480 horas posteriores, con una fase de lavado de 28 a 35 días antes del cruce al tratamiento

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

alternativo. Al finalizar el segundo período se realizaron evaluaciones de seguridad que incluyeron examen físico, electrocardiograma y pruebas de laboratorio. El objetivo primario fue demostrar bioequivalencia mediante la comparación del área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC), mientras que los objetivos secundarios incluyeron la concentración máxima (Cmax) y la vida media de eliminación (t½).

En el análisis farmacocinético, realizado en 38 sujetos, Nepexto® mostró una exposición sistémica comparable a Enbrel®, con razones de medias geométricas de 1.08 para AUC (0-480) y 1.05 para Cmax. Los intervalos de confianza del 90% para ambos parámetros estuvieron completamente contenidos dentro del rango regulatorio de bioequivalencia de 80%-125%.

La evaluación de seguridad incluyó monitoreo de eventos adversos, función hepática y renal, serologías, signos vitales y electrocardiogramas. Los eventos adversos más frecuentes fueron aumentos transitorios de eosinófilos y linfocitos (12% de los sujetos) y elevaciones de enzimas hepáticas como SGOT y SGPT (3.4%). La mayoría de los eventos fueron leves y considerados improbables o, en algunos casos, posiblemente relacionados con ambos tratamientos. No se registraron eventos adversos graves, y los resultados de electrocardiogramas, exploraciones físicas y signos vitales no evidenciaron hallazgos clínicamente relevantes.

Estudio YLB113-002: ensayo fase III multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de equivalencia que comparó Nepexto® (etanercept biosimilar) con Enbrel®, ambos administrados a dosis de 50 mg subcutáneos una vez por semana en combinación con metotrexato, en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta insuficiente a metotrexato. Se aleatorizaron 528 pacientes (266 a Nepexto® y 262 a Enbrel®), de los cuales 524 integraron la población de análisis principal (FAS). El ensayo se desarrolló en tres etapas. La Etapa A (24 semanas) constituyó la fase principal de comparación de eficacia, seguridad e inmunogenicidad entre Nepexto® y Enbrel®. La Etapa B (24 semanas adicionales) tuvo como finalidad evaluar la seguridad e inmunogenicidad a largo plazo de ambos tratamientos. La Etapa C evaluó la sostenibilidad de la respuesta clínica tras el intercambio de tratamientos, permitiendo que los pacientes inicialmente tratados con Nepexto® recibieran Enbrel®, y viceversa, después de completar las primeras 24 semanas.

El criterio principal de valoración fue la respuesta ACR20 a la semana 24, utilizando un margen de equivalencia predefinido de ±15%. La diferencia de tratamiento fue de -5.8% (IC95%: -11.8% a 0.2%) en la población FAS y de -4.6% (IC95%: -10.1% a 0.8%) en la población por protocolo, resultados completamente contenidos dentro del margen establecido, confirmando la equivalencia terapéutica entre ambos productos. Los desenlaces secundarios respaldaron la comparabilidad terapéutica. La respuesta

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

ACR50 a la semana 24 fue de 56.5% con Nepexto® y 67.5% con Enbrel® (IC95% de la diferencia: -19.1% a -2.9%), mientras que la respuesta ACR70 fue de 35.2% y 36.2%, respectivamente (IC95%: -9.0% a 7.1%). Asimismo, las reducciones de la actividad de la enfermedad fueron similares, con cambios en DAS28-CRP de -2.18 (IC95%: -2.533 a -1.821) para Nepexto® y -2.25 (IC95%: -2.610 a -1.892) para Enbrel®, y en DAS28-ESR de -2.64 (IC95%: -2.858 a -2.417) y -2.66 (IC95%: -2.881 a -2.442), respectivamente. La tasa de finalización de la fase principal fue elevada (94.1%), completando las 24 semanas 247 pacientes tratados con Nepexto® y 250 con Enbrel®.

El perfil de seguridad fue comparable al del producto de referencia y consistente con el conocimiento previo de etanercept, sin identificarse nuevas señales de seguridad. Durante la etapa principal, los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) ocurrieron en 55.3% de los pacientes tratados con Nepexto® y en 65.4% de los tratados con Enbrel®, mientras que los eventos relacionados con el tratamiento se reportaron en 22.0% y 35.8%, respectivamente. Los eventos adversos graves ocurrieron en 3.0% de los pacientes tratados con Nepexto® y en 1.5% de aquellos tratados con Enbrel®, y los eventos graves relacionados con el tratamiento en 1.5% y 0.4%, respectivamente. No se registraron muertes. Los eventos más frecuentes fueron infecciones e infestaciones (23.9% vs. 27.7%), trastornos generales y reacciones en el sitio de administración (11.0% vs. 30.8%), trastornos gastrointestinales (9.5% vs. 10.4%) y musculoesqueléticos (8.0% vs. 10.4%). La nasofaringitis fue el evento individual más común (11.4% vs. 10.0%).

Una diferencia consistente fue la menor frecuencia de reacciones en el sitio de inyección con Nepexto®, observándose eritema en el sitio de inyección en 1.9% frente a 9.6% y reacciones locales en 3.8% frente a 13.5% para Nepexto® y Enbrel®, respectivamente. En la fase de extensión (Etapa B), los TEAE se mantuvieron comparables y ligeramente menos frecuentes con Nepexto® (52.5% vs. 62.1%), al igual que los eventos relacionados con el tratamiento (11.9% vs. 26.4%), sin registrarse muertes. En la fase de intercambio (Etapa C), los eventos adversos fueron escasos y no se identificaron problemas de seguridad relacionados con el cambio entre ambos tratamientos. En conjunto, la evidencia demuestra que Nepexto® es clínicamente equivalente a Enbrel® en eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

La Sala encuentra que el estudio YLB113-002: fase III, aleatorizado, doble ciego y de equivalencia, demostró equivalencia clínica entre Nepexto® y el producto de referencia Enbrel® en pacientes adultos con artritis reumatoide activa de moderada a grave con respuesta inadecuada a metotrexato. Para el desenlace primario ACR20 a la semana 24, la diferencia entre tratamientos fue de −5,8 % (IC95 %: −11,8 a 0,2 %), intervalo completamente contenido dentro del margen predefinido de equivalencia de ±15 %. Los

resultados de ACR70 y de actividad de la enfermedad medida mediante DAS28 fueron concordantes con la comparabilidad terapéutica.

Estudios farmacocinéticos fase I ETA.50/334, YLB113-001 y LBC-14-155 demostraron exposición sistémica comparable entre Nepexto® y Enbrel®, con intervalos de confianza del 90% para los parámetros farmacocinéticos principales contenidos dentro del intervalo regulatorio de 80 - 125 %.

El perfil de seguridad fue comparable entre ambos productos y no se identificaron nuevas señales de seguridad. La información disponible hasta 52 semanas y durante la fase de intercambio tampoco evidenció problemas clínicamente relevantes asociados al cambio entre tratamientos.

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

Composición: Cada jeringa prellenada contiene 50 mg de etarnecept por cada mL

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:

Artritis reumatoide
Nepexto, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada. Nepexto puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado. Nepexto también está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato. Nepexto, solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil
Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato. Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al

metotrexato. Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica
Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Etanercept mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial
Espondilitis anquilosante: Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.
Espondiloartritis axial no radiográfica: Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (RM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Psoriasis en placas
Tratamiento de adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas
Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Dosificación y Grupo etario:
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

<u>Posología:</u>
El tratamiento con Nepexto debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Nepexto se les debe dar la Tarjeta para el Paciente.

Nepexto se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Artritis reumatoide
25 mg de etanercept administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica
La dosis recomendada de etanercept es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana. Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas
La dosis recomendada de etanercept es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o de una dosis de 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Nepexto debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos. El tratamiento debe ser interrumpido en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Nepexto está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

<u>Población especial</u>
Pacientes con insuficiencia renal y hepática
No se requiere ajuste de dosis.

Personas de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

Población pediátrica
Nepexto solo está disponible como jeringa precargada de 25 mg, jeringa precargada de 50 mg y pluma precargada de 50 mg.

Por lo tanto, no es posible administrar Nepexto a pacientes pediátricos que requieren menos de una dosis completa de 25 mg o 50 mg. Los pacientes pediátricos que

requieren una dosis distinta a la dosis completa de 25 mg o 50 mg no deben recibir Nepexto. Si se requiere una dosis alternativa, se deben usar otros medicamentos de etanercept que ofrezcan tal opción.

La dosis de etanercept para pacientes pediátricos se pauta en función del peso corporal. A los pacientes que tengan un peso inferior a 62,5 kg se les debe pautar la dosis, con exactitud, en mg/kg utilizando las presentaciones en polvo y disolvente para solución inyectable o en polvo para solución inyectable. A los pacientes con un peso igual o superior a 62,5 kg se les puede pautar la dosis utilizando jeringas precargadas a dosis fijas o la luma precargada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de etanercept en niños menores de 2 años de edad. No se dispone de datos.

Artritis idiopática juvenil
La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis) dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar un vial de 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea.
En general, etanercept no debe utilizarse en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)
La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Nepexto, deben seguirse las pautas sobre la duración de este anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/kg (hasta un máxim de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En general, etanercept no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

<u>Método de administración:</u>
Este medicamento se administra una vez al día en cualquier momento independientemente de las comidas, y puede inyectarse por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o brazo superior. El sitio de inyección y horario pueden cambiarse sin ajuste de dosis. Sin embargo, es preferible que el producto se inyecte a la misma hora del día, cuando se haya elegido el momento más conveniente del día. El producto no debe administrarse por vía intravenosa ni intramuscular.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. En pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, no debe iniciarse el tratamiento con Nepexto. Sepsis o riesgo de sepsis.

Precauciones y advertencias:

Infecciones
Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento con Nepexto, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso de etanercept. Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos). En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento con Nepexto. Se debe suspender la administración de Nepexto si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso de Nepexto en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con

trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis
Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar y tuberculosis con localización extrapulmonar en pacientes en tratamiento con etanercept.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva ("latente") antes de empezar el tratamiento con Nepexto. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresivas. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo, análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta para el Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

No se debe iniciar la terapia con Nepexto si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia antituberculosis antes del inicio del tratamiento con Nepexto, y de acuerdo con las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/ beneficio de la terapia con Nepexto debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento con Nepexto.

Reactivación de la hepatitis B
Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo etanercept. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con Nepexto. En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Nepexto a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activapor VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Nepexto e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C
Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con etanercept. Se debe utilizar Nepexto con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra
La administración concomitante de etanercept y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de etanercept. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Nepexto y anakinra.

Tratamiento concomitante con abatacept
En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Reacciones alérgicas
Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de etanercept. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica rave, la terapia con Nepexto debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión
Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo etanercept, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con etanercept, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras. Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Nepexto y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela zóster. La seguridad y eficacia de etanercept en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel) Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de poscomercialización.

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF. En el periodo poscomercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia.
En el periodo de poscomercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo etanercept. Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel
Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo etanercept. De manera muy infrecuente, se han notificado casos poscomercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con etanercept. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo

de cáncer de piel. Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de CPNM en los pacientes que recibieron etanercept en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas
No deben administrarse vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con Nepexto. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas e microorganismos vivos en pacientes que reciben etanercept. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron etanercept fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron etanercept, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos
El tratamiento con Nepexto puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes.

Reacciones hematológicas
En pacientes tratados con etanercept se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Nepexto los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes, y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado y palidez) mientras están tratándose con Nepexto deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente, incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Nepexto.

Trastornos neurológicos
Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con etanercept. Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal). Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con etanercept en pacientes con

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Nepexto a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada
En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de etanercept y metotrexato no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de etanercept cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de etanercept y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando etanercept se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida. No se ha estudiado el uso de etanercept en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Pacientes con insuficiencia renal y hepática
Basado en datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva
Los médicos deben tener precaución cuando se use Nepexto en pacientes que tieneninsuficiencia cardiaca congestiva (ICC). Ha habido informes poscomercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando etanercept. También se han observado casos raros (< 0,1%) de ICC de novo, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad. Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de etanercept en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con etanercept.

Hepatitis alcohólica
En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo, de 48 pacientes hospitalizados tratados con etanercept o placebo para hepatitis alcohólica de

moderada a grave, etanercept no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con etanercept fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Nepexto no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Nepexto en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener
En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con etanercept además de laterapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duraciónmedia de 25 meses, no se ha demostrado que etanercept sea un tratamiento eficaz para la granulomatosisde Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con etanercept que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Nepexto para el tratamiento de la granulomatosis.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes
En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con etanercept, y se ha necesitado una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

<u>Nepexto contiene sodio</u>
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es "esencialmente exento de sodio".

Interacciones:
Tratamiento concomitante con anakinra
Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con etanercept y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento solo con etanercept o solo con anakinra (datos históricos). Además, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con etanercept y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con etanercept. La combinación de etanercept y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y, por lo tanto, no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept
En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y etanercept dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas

graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina
En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió etanercept, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con etanercept o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido. Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción
En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando etanercept se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

<u>Embarazo:</u>
En estudios de desarrollo de toxicidad llevados a cabo en ratas y conejos no se observó evidencia de daño fetal o neonatal en ratas debido a etanercept. Los efectos de etanercept sobre el embarazo se han investigado en dos estudios observacionales de cohortes. En un estudio observacional, se observó una mayor tasa de defectos congénitos importantes al comparar los embarazos en los que existió una exposición a etanercept (n<370) durante el primer trimestre, frente a los embarazos en los que no existió exposición a etanercept ni a otros antagonistas del TNF (n=164) (odds ratio ajustada: 2,4; IC del 95%: 1,0-5,5). Los tipos de defectos congénitos importantes fueron consistentes con los que se notificaron con mayor frecuencia en la población general, y no se identificaron patrones de anomalías concretos. No se observaron cambios en las tasas de abortos espontáneos, nacidos muertos o malformaciones leves. En otro estudio observacional de registros médicos de varios países que comparó el riesgo de resultados adversos del embarazo en mujeres tratadas con etanercept durante los primeros 90 días de embarazo (n=425) con aquellas tratadas con medicamentos no biológicos (n=3497), no se observó un aumento en el riesgo de defectos congénitos importantes (odds ratio [OR] sin ajustar = 1,22, IC del 95%: 0,79-1,90; OR ajustada = 0,96, IC del 95%: 0,58-1,60 tras el ajuste por país, enfermedad materna, número de partos, edad de la madre y tabaquismo al comienzo del embarazo). Este estudio también mostró que no se incrementaban los riesgos de

defectos congénitos menores, parto prematuro, muerte fetal o infecciones en el primer año de vida de los bebés nacidos de mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Nepexto solo debe utilizarse durante el embarazo si es claramente necesario.

Etanercept atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de niños nacidos de pacientes mujeres tratadas con etanercept durante el embarazo. Se desconoce la repercusión clínica de este hecho; sin embargo, los lactantes pueden presentar un aumento del riesgo de infección. No se recomienda la administración de vacunas vivas a lactantes durante las 16 semanas siguientes a la última dosis de Nepexto administrada a la madre.

Lactancia
En ratas lactantes, tras la administración subcutánea, etanercept se excretó en la leche y se detectó en el suero de las crías. La información limitada de las publicaciones médicas indica que se ha detectado etanercept a niveles bajos en la leche humana. Se podría considerar el uso de etanercept durante la lactancia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Si bien se espera que la exposición sistémica en lactantes sea baja debido a que etanercept se degrada en gran medida en el tracto gastrointestinal, se dispone de datos limitados sobre la exposición sistémica en lactantes. Por lo tanto, se podría considerar la administración a lactantes de vacunas de microorganismos vivos (por ejemplo, la vacuna BCG) de madres en tratamiento con etanercept, a las 16 semanas tras la interrupción de la lactancia (o en un momento anterior si los niveles séricos de etanercept del lactante son indetectables).

Fertilidad
No se dispone de datos preclínicos sobre la toxicidad peri- y posnatal de etanercept, ni tampoco de los efectos de etanercept sobre la fertilidad y capacidad reproductiva.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinas
No se espera que el uso de Nepexto afecte a la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:
Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el

lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con etanercept. Los antagonistas de TNF, como etanercept, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con etanercept. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de etanercept, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Asimismo, también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de etanercept, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

<u>Resumen de reacciones adversas:</u>
El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos en adultos y en la experiencia poscomercialización. Dentro del sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas están listadas por orden de frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación Órganos	Muy frecuentes ≥ 1/10	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto		Infecciones graves (inclutendo neumonia, celulitis,	Tuberculosis, infeccion oportunidata (incluyendo infecciones		Reactivación de la hepatitis B infección

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

	respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infeccion cutanea)*		**artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)***			**por Listeria.**
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)			**Cánceres de piel no melanoma**	**Melanoma maligno**		**Carcinoma de células de Merkel, Sarcoma de Kaposi**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			**Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia**	**Pancitopenia***	**Anemia aplásica***	**Histiocitosis hematofagica (síndrome de activación macrofagica)**
Trastornos del sistema inmunológico		**Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos***	**Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)**	**Reacciones alérgicas/anafilácticа graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo, sarcoidosis)**		**Empeprament de los sintomas de dermatomiositis**
Trastornos del sistema nervioso	**Cefalea**			**Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada, como neuritis óptica y mielitis transversa, casos de**		

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

				desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal, convulsiones		
Trastornos Oculares			**Uveítis, escleritis**			
Trastornos Cardiacos			**Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva.**	**Insuficiencia cardiaca congestiva de nueva aparicion**		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				**Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendoneumonits y fibrosispulmonar)***		
Trastornos Gastrointestinales			**Enfermedad inflamatoria intestinal**			
Trastornos Hepatobiliares			**Enzimas Hepatitis hepáticas aumentadas ***	**Hepatitis autoinmune***		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		**Prurito, erupción cutánea**	**Angioedema, psoriasis /incluyendo nueva aparición o empeoramiento y postulas, principalmente en las palmas de las manos y de los pies,**	**Sindrome de Stevens-Hginsin, vasculitis cutánea (iunclutendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiformas, reacciones liquenoides**	**Necrólisis epidérmica tóxica**	

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

			comezón erupción psoriasiforme			
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				**Lupus eritematoso cutaneo, lupus eritematoso cutaneo subagudo, síndrome tipo lupus**		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	**Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema,picor, dolor, hinchazón)**	**Pirexia**				

***Ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.**

<u>Descripción de reacciones adversas seleccionadas</u>

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con etanercept en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica, tratados con etanercept. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con etanercept. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con etanercept, en los ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7.416 pacientes tratados con etanercept en ensayos clínicos de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis, se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo poscomercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma).

Reacciones en la zona de inyección
Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con etanercept tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con etanercept, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticoesteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 3,6% de los pacientes tratados con etanercept desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves
En los ensayos clínicos controlados con placebo no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con etanercept durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zóster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con etanercept en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con etanercept combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo,

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

no se puede excluir que la combinación de etanercept con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con etanercept y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con etanercept incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de etanercept se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con etanercept en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con Nepexto puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con etanercept, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zóster), bacterianas (incluyendo las producidas por Listeria y Legionella) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron etanercept. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia poscomercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por Candida, Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con Pneumocystis pneumoniae, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

Autoanticuerpos
En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (≥ 1:40) fue superior en los pacientes tratados con etanercept (11%) que en

los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con etanercept frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo Crithidia luciliae (3% de los pacientes tratados con etanercept frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con etanercept que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con etanercept sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido cosas ratos de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros anticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia con lupus cutánea.

Pancitopenia y anemia aplásica
Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo poscomercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra
En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con etanercept y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo etanercept, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales < 1.000/mm³). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización.
Aumento de enzimas hepáticas
En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de aumento de enzimas hepáticas en pacientes que

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de aumento de enzimas hepáticas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

Hepatitis autoinmune
En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil
En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años con artritis idiopática juvenil fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica, que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas posoperatorias.
En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían etanercept durante 3 meses de ensayo (Parte I, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fueron similares en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fue similar a las observadas en los ensayos con etanercept en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron etanercept durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas
En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Vía de administración: Subcutánea

Sobredosis
En los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide, no se observó toxicidad limitante de la dosis. La dosis más alta evaluada ha sido una dosis de carga inicial intravenosa de 32 mg/m² seguida de dosis subcutánea de 16 mg/m² administradas dos veces a la semana. Un paciente con artritis reumatoide se autoadministró por error 62 mg de etanercept subcutáneo dos veces a la semana durante 3 semanas sin experimentar reacciones adversas. No se conoce ningún antídoto para etanercept.

Condición de venta: Venta con formula cualitativa

Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10, 13.1.16.0.N10

La Sala aclara la Norma Farmacológica 9.1.3.0.N10 en el sentido de retirar los siguientes principios activos:

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
L04AB01	ETANERCEPT	SOLUCIÓN INYECTABLE	25 mg/ jeringa prellenada
L04AB01	ETANERCEPT	SOLUCIÓN INYECTABLE	50 mg/ jeringa prellenada

Incluirlos en la Norma Farmacológica: 5.2.0.0.N10, 13.1.16.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
L04AB01	ETANERCEPT	SOLUCIÓN INYECTABLE	25 mg/ jeringa prellenada

L04AB01	**ETANERCEPT**	**SOLUCIÓN INYECTABLE**	**50 mg/ jeringa prellenada**

Y los siguientes principios activos incluirlos en la Norma Farmacológica: 13.1.16.0.N10

ATC	PRINCIPIO ACTIVO	FORMA FARMACÉUTICA	COMPOSICIÓN
L04AB01	**ETANERCEPT**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**25 mg / Vial (mL)**
L04AB01	**ETANERCEPT**	**POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCIÓN INYECTABLE**	**50 mg / Vial (2 mL)**
L04AB01	**ETANERCEPT**	**SOLUCIÓN INYECTABLE**	**25 mg / 0,5 mL**
L04AB01	**ETANERCEPT**	**SOLUCIÓN INYECTABLE**	**50 mg / mL**

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar la información para prescribir (IPP) – inserto versión ETA-INJ-25-PFS-01-24-00 allegados mediante Radicado 20251070976

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) una vez revisado el PGR para el producto Nepexto, se solicita al interesado:

1. Aclarar el número de versión del PGR sometido ante Invima.

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

3.3 OTRAS FARMACOLÓGICAS

3.3.1 Medicamentos de síntesis

3.3.1.1 Nueva asociación

3.3.1.1.1 ALTRIXA 60mg/6mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

Expediente : 20300152
Radicado : 20241342129 / 20261061331
Fecha : 31/12/2024
Interesado : Xinetix Pharma S.A.S.

Composición:

Un mL de concentrado para solución para perfusión contiene Cabazitaxel monohidrato equivalente a 10 mg de Cabazitaxel.

Un vial de 6 mL de concentrado para solución para perfusión contiene Cabazitaxel monohidrato equivalente a 60 mg de Cabazitaxel.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).

Indicaciones:

Altrixa en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

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

- Evaluación farmacológica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicados 20241342129 / 20261061331 la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica de nueva concentración para el principio activo Cabazitaxel *(altrixa®)* 60 mg/6ml solución para perfusión en la indicación *"Altrixa en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de*

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

***próstata metastásico resistente a la castración, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel"*.**

El interesado justifica esta nueva concentración de 60 mg/6 mL de Cabazitaxel diciendo que corresponde a una solución concentrada de 10 mg/mL con la misma composición cualitativa y cuantitativa que la presentación de 45 mg/4.5 mL, cuya introducción se justifica desde tres ángulos convergentes : primero, un ángulo farmacoterapéutico, dado que la dosis recomendada de 25 mg/m² aplicada a pacientes con mayor superficie corporal supera con frecuencia los 45-50 mg, por lo que un vial multidosis de 60 mg permite cubrir esas dosis con un único vial en lugar de combinar varios, reduciendo desperdicio de producto; segundo, un ángulo farmacotécnico, ya que el vial se llena con un sobrellenado del 10% (66 mg en 6.6 mL) siguiendo el estándar USP <1151> para líquidos viscosos, garantizando que siempre pueda extraerse el volumen nominal completo (6 mL = 60 mg) pese a las pérdidas por adherencia propias de una solución de esta viscosidad; y tercero, un ángulo de seguridad en la preparación, puesto que al presentarse ya a la concentración final de uso (10 mg/mL), a diferencia de la formulación de referencia del innovador (JEVTANA®, 40 mg/mL equivalente a 60 mg/1.5 mL),el producto solo requiere un paso de dilución directa en la bolsa de infusión, eliminando el paso adicional de reconstitución con diluyente y el riesgo de confusión entre viales que ese proceso históricamente ha implicado fallas, facilitando así una preparación más segura y sencilla para el personal de salud.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:
Un mL de concentrado para solución para perfusión contiene Cabazitaxel monohidrato equivalente a 10 mg de Cabazitaxel.

Un vial de 6 mL de concentrado para solución para perfusión contiene Cabazitaxel monohidrato equivalente a 60 mg de Cabazitaxel.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión (concentrado estéril).
Indicaciones:

Altrixa en combinación con prednisona o prednisolona está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, tratados anteriormente con una pauta terapéutica conteniendo docetaxel.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Dosificación y Grupo etario:
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El uso de Altrixa debe estar limitado a unidades especializadas en la administración de citotóxicos y sólo debe ser administrado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de quimioterapia anticancerígena. Debe disponerse de instalaciones y equipo para el tratamiento de reacciones graves de hipersensibilidad como hipotensión y broncoespasmo.

Premedicación
El régimen de premedicación recomendado debe aplicarse al menos 30 minutos antes de cada administración de Altrixa, con los siguientes medicamentos intravenosos para mitigar el riesgo y la gravedad de la hipersensibilidad:

- **antihistamínicos (dexclorfeniramina 5 mg o difenhidramina 25 mg o equivalente),**
- **corticosteroides (dexametasona 8 mg o equivalente), y**
- **antagonistas H2 (ranitidina o equivalente).**

Se recomienda profilaxis antiemética y puede administrarse oral o intravenosamente, según se necesite.

A lo largo del tratamiento, debe asegurarse la adecuada hidratación del paciente, para prevenir complicaciones como la insuficiencia renal.

Posología
La dosis recomendada de Altrixa es 25 mg/m2 administrada durante 1 hora en perfusión intravenosa cada 3 semanas, en combinación con prednisona oral o 10 mg diarios de prednisolona a lo largo del tratamiento.

Ajustes de la dosis
Debe modificarse la dosis si los pacientes experimentan las siguientes reacciones adversas (los Grados se refieren al Common Terminology Criteria of Adverse Events [CTCAE 4.0]):

Tabla 1: Modificaciones de dosis recomendadas para reacciones adversas en pacientes tratados con cabazitaxel

Reacciones adversas	Modificación de la dosis
Neutropenia prolongada grado ≥ 3 (más de 1 semana) a pesar del tratamiento adecuado incluyendo G-CSF	Retrasar el tratamiento hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm^3, a continuación, reducir la dosis de altrixa de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Neutropenia febril o infección neutropénica	**Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, y hasta que el recuento de neutrófilos sea > 1.500 células/mm^3, a continuación, reducir la dosis de altrixa de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.**
Diarrea grado ≥ 3 o diarrea persistente a pesar del tratamiento apropiado, incluyendo reconstitución de fluidos y electrolitos	**Retrasar el tratamiento hasta mejoría o resolución, a continuación, reducir la dosis de altrixa de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.**
Neuropatía periférica grado ≥ 2	**Retrasar el tratamiento hasta mejoría, a continuación, reducir la dosis de altrixa de 25 mg/m^2 a 20 mg/m^2.**

Si los pacientes continúan experimentando cualquiera de las anteriores reacciones con 20 mg/m2, se puede considerar una reducción adicional de dosis a 15 mg/m2 o la interrupción de altrixa. Los datos en pacientes tratados con dosis por debajo de 20 mg/m2 son limitados.

<u>Poblaciones especiales</u>

Pacientes con insuficiencia hepática
Altrixa se metaboliza en un alto grado en el hígado. En pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x límite normal superior (LNS) o Aspartato Aminotransferasa (AST) >1,5 x LNS) debe reducirse la dosis de altrixa a 20 mg/m2. La administración de altrixa a pacientes con insuficiencia hepática leve debe realizarse con precaución y con una vigilancia estrecha de seguridad.

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total >1,5 a ≤ 3,0 x-LNS), la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 15 mg/m2. Si el tratamiento está previsto en pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis de altrixa no debe exceder 15 mg/m2. Sin embargo, los datos de eficacia disponibles a esta dosis son limitados.

No debe administrarse altrixa a pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).

Pacientes con insuficiencia renal
Altrixa se excreta mínimamente a través del riñón. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, no requiriendo hemodiálisis. Los pacientes que presentan enfermedad renal en estado terminal (aclaramiento de creatinina (CLCR)< 15 mL/min/1,73 m^2) por su afección y la cantidad limitada de datos disponibles deben ser tratados con precaución y monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento.

Pacientes de edad avanzada
No se recomienda ningún ajuste específico de la dosis para el uso de altrixa en pacientes de edad avanzada.

Uso concomitante de medicamentos
Deben evitarse los medicamentos concomitantes que son inductores potentes o inhibidores potentes de la actividad CYP3A. Sin embargo, si los pacientes requieren la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar una reducción de la dosis de altrixa de un 25 %.

Población pediátrica
No existe un uso relevante de Altrixa en la población pediátrica.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y menores de 18 años.

<u>Forma de administración</u>
Altrixa se usa por vía intravenosa.

Para las instrucciones sobre la preparación y administración del producto.
No deben utilizarse envases de perfusión de PVC y sets de perfusión de poliuretano.

Altrixa no se debe mezclar con ningún otro medicamento.

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad a altrixa, a otros taxanos, a polisorbato 80 o a alguno de los excipientes.**
- **Recuento de neutrófilos menor de 1.500/mm^3.**
- **Insuficiencia hepática grave (bilirrubina total >3 x LNS).**
- **Vacunación concomitante con la vacuna de la fiebre amarilla.**

Precauciones y advertencias:
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

<u>Reacciones de hipersensibilidad</u>
Todos los pacientes deben premedicarse antes del inicio de la perfusión de altrixa.

Los pacientes deben ser vigilados estrechamente para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera y segunda perfusión. Las reacciones de hipersensibilidad podrían ocurrir unos minutos después del inicio de la perfusión de altrixa, por lo que debe disponerse de instalaciones y equipo para el

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

tratamiento de la hipotensión y broncoespasmo. Pueden producirse reacciones graves, que podrían incluir erupción/eritema generalizado, hipotensión y broncoespasmo. Las reacciones graves de hipersensibilidad requieren la interrupción inmediata de altrixa y terapia apropiada. Los pacientes con una reacción de hipersensibilidad deben interrumpir el tratamiento con altrixa.

<u>Supresión de la médula ósea</u>
Puede ocurrir supresión de le médula ósea que se manifiesta como neutropenia, anemia, trombocitopenia o pancitopenia (ver "Riesgo de neutropenia" y "Anemia").

<u>Riesgo de neutropenia</u>
Los pacientes tratados con altrixa podrían recibir G-CSF en profilaxis, según las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (SAOC) y/o las directrices institucionales vigentes, para reducir el riesgo o tratar las complicaciones de la neutropenia (neutropenia febril, neutropenia prolongada o infección neutropénica). En pacientes con características clínicas de alto riesgo (edad > 65 años, mal estado general, episodios previos de neutropenia febril, campos muy extensos de radiación previa, estado nutricional deficiente, u otras comorbilidades graves) que los predisponen a un aumento de las complicaciones derivadas de la neutropenia prolongada, debe considerarse la profilaxis primaria con G-CSF. El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

La neutropenia es la reacción adversa más común de altrixa. Es esencial la monitorización semanal de los recuentos sanguíneos completos durante el primer ciclo y antes de cada ciclo posterior de tratamiento de forma que pueda ajustarse la dosis, si fuera necesario.

En caso de neutropenia febril, o neutropenia prolongada debe reducirse la dosis a pesar de que el tratamiento sea el apropiado.

Debe volver a tratarse a los pacientes sólo cuando los neutrófilos se recuperen a un nivel de ≥ 1.500/mm3.

<u>Trastornos gastrointestinales</u>
Podrían ser manifestaciones tempranas de toxicidad gastrointestinal grave, síntomas tales como dolor abdominal y sensibilidad, fiebre, estreñimiento persistente, diarrea, con o sin neutropenia, y deben ser evaluados y tratados rápidamente. Podría ser necesario el retraso o la interrupción del tratamiento con altrixa.

Riesgo de náuseas, vómitos, diarrea y deshidratación

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Si los pacientes experimentan diarrea tras la administración de altrixa, pueden ser tratados con medicamentos antidiarreicos de uso común. Deben tomarse las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes. La diarrea puede aparecer más frecuentemente en pacientes que hayan recibido radiación abdomino-pélvica previa. La deshidratación es más frecuente en pacientes de 65 años o más. Se deben tomar las medidas apropiadas para rehidratar a los pacientes y monitorizar y corregir los niveles séricos de electrolitos, especialmente de potasio. Podría ser necesario retrasar el tratamiento o reducir la dosis para la diarrea grado ≥ 3. Si los pacientes experimentan náuseas o vómitos, podrían ser tratados con los antieméticos frecuentemente utilizados.

Riesgo de reacciones gastrointestinales graves
Se han notificado hemorragia gastrointestinal (GI) y perforación, íleo (ileus), colitis, incluyendo desenlace mortal, en pacientes tratados con altrixa. Se recomienda precaución con el tratamiento de pacientes con más riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales: aquellos con neutropenia, pacientes de edad avanzada, uso concomitante de AINEs, terapia antiplaquetaria o anticoagulantes, y pacientes con antecedentes de radioterapia pélvica o enfermedad gastrointestinal, tales como ulceración o sangrado GI.

Neuropatía periférica
Se han observado casos de neuropatía periférica, neuropatía sensorial periférica (por ej. parestesias, disestesias) y neuropatía motora periférica, en pacientes en tratamiento con altrixa. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con altrixa que informen a su médico antes de continuar con el tratamiento si desarrollan síntomas de neuropatía tales como dolor, ardor, hormigueo, falta de sensibilidad, o debilidad. Los médicos deben evaluar la presencia o empeoramiento de la neuropatía antes de cada tratamiento. El tratamiento debe retrasarse hasta la mejora de los síntomas. La dosis de altrixa debe reducirse de 25 mg/m2 a 20 mg/m2 para neuropatía periférica persistente grado ≥ 2.

<u>Anemia</u>
Se ha observado anemia en pacientes en tratamiento con altrixa. Antes del tratamiento con altrixa y si el paciente tiene síntomas o signos de anemia o pérdida de sangre, se debe comprobar la hemoglobina y el hematocrito. Se recomienda precaución en pacientes con hemoglobina < 10 g/dl y se deben tomar medidas adecuadas según indicación clínica.

<u>Riesgo de insuficiencia renal</u>
Se han notificado alteraciones renales en asociación con sepsis, deshidratación grave por diarrea, vómitos y uropatía obstructiva. Se han observado casos de

insuficiencia renal incluyendo casos con desenlace fatal. Si esto ocurre deben tomarse las medidas apropiadas para identificar la causa y tratar a los pacientes intensivamente.

Durante el tratamiento con altrixa debe garantizarse una hidratación adecuada. Debe advertirse al paciente para que notifique inmediatamente cualquier cambio significativo en el volumen diario de orina. Debe medirse la creatinina sérica basal en cada recuento sanguíneo y siempre que el paciente notifique un cambio en la orina producida. Debe interrumpirse el tratamiento con altrixa en caso de cualquier degradación de la función renal a insuficiencia renal ≥ CTCAE 4.0 Grado 3.

Trastornos respiratorios
Se ha notificado neumonía/neumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, y podría estar asociado a desenlace mortal.

Si se desarrollaran nuevos síntomas pulmonares o hubiera un empeoramiento de los mismos, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente, examinados inmediatamente, y tratados de manera apropiada. Se recomienda la interrupción del tratamiento con altrixa hasta que el diagnóstico esté disponible. El uso temprano del tratamiento específico para cada situación podría ayudar a mejorar el estado del paciente. Se debe evaluar cuidadosamente el beneficio de la reanudación del tratamiento con altrixa.

Riesgo de arritmias cardiacas
Se han notificado arritmias cardiacas, más frecuentemente taquicardia y fibrilación auricular.

Pacientes de edad avanzada
Los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) tienen más probabilidad de experimentar ciertas reacciones adversas incluyendo neutropenia y neutropenia febril.

Pacientes con insuficiencia hepática
Está contraindicado el tratamiento con altrixa en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total = 3 x LNS).

La dosis se debe reducir en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total >1 a ≤ 1,5 x LNS o AST >1,5 x LNS).

Interacciones:

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Se debe evitar la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A, ya que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de altrixa. Si no se puede evitar la administración concomitante de un inhibidor potente del CYP3A, se debe considerar realizar una vigilancia estrecha de la toxicidad y una reducción de la dosis de altrixa.

Se debe evitar la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A, ya que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de altrixa.

Excipientes
Etanol
Altrixa contiene 182 mg de etanol por mL de concentrado para solución para perfusión.

Este medicamento contiene 1.092 mg de alcohol (etanol) en cada vial conteniendo 6 mL de concentrado para solución para perfusión, que equivale al 23% vol. La cantidad en 6 mL de este medicamento es equivalente a 27,6 mL de cerveza o 11,04 mL de vino.

Una dosis de 25 mg/m2, es decir 45 mg (4,5 mL) de este medicamento administrada a un adulto con un peso de 70 Kg sería igual a la exposición a 11,7 mg/Kg de etanol que podría producir un aumento en la concentración de alcohol en sangre de aproximadamente 1,95 mg/100 mL.

Medidas anticonceptivas
Los hombres deben utilizar medidas anticonceptivas durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con altrixa.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios in vitro han demostrado que altrixa se metaboliza principalmente a través del CYP3A (80%-90%).

Inhibidores del CYP3A
La administración repetida de ketoconazol (400 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP3A, resultó en una disminución del 20% del aclaramiento de altrixa correspondiente a un aumento del 25% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A ((por ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) debido a que podría ocurrir un incremento de las concentraciones plasmáticas de altrixa.

La administración concomitante de aprepitant, un inhibidor moderado del CYP3A, no tiene ningún efecto en el aclaramiento de altrixa.

Inductores del CYP3A.
La administración repetida de rifampicina (600 mg una vez al día), un inductor potente del CYP3A, resultó en un aumento del 21% del aclaramiento de altrixa correspondiente a una disminución del 17% en el AUC. Por tanto, se debe evitar la administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (por ej. fenitoína, carbamacepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) debido a que podría ocurrir una disminución de las concentraciones plasmáticas de altrixa. Adicionalmente, los pacientes deben abstenerse de tomar hierba de San Juan o hipérico.

OATP1B1
In vitro, altrixa también ha mostrado inhibir las proteínas transportadoras de los Polipéptidos Transportadores de Aniones Orgánicos OATP1B1. Es posible el riesgo de interacción con los sustratos del OATP1B1 (por ej. estatinas, valsartan, repaglinida), particularmente durante la duración de la perfusión (1 hora) y hasta 20 minutos después de la finalización de la perfusión. Se recomienda un intervalo de tiempo de 12 horas antes de la perfusión y al menos de 3 horas después de la finalización de la perfusión, antes de administrar sustratos del OATP1B1.

Vacunas
La administración de vacunas vivas o vivas-atenuadas en pacientes inmunodeprimidos por agentes quimioterápicos puede dar lugar a infecciones graves o fatales. En pacientes en tratamiento con altrixa se debe evitar la vacunación con vacunas vivas-atenuadas. Se pueden administrar vacunas muertas o inactivadas; no obstante, la respuesta a dichas vacunas puede disminuir.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Medida anticonceptiva
Debido al riesgo genotóxico de altrixa, los hombres deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante los 4 meses posteriores a la finalización del tratamiento con altrixa.

Embarazo
No hay datos sobre el uso de altrixa en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva en dosis maternotóxicas y que altrixa atraviesa la barrera placentaria. Como otros medicamentos citotóxicos, altrixa puede causar daño fetal cuando se administra en mujeres embarazadas.

Altrixa no está indicado para el uso en mujeres.

Lactancia
Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado excreción de altrixa y sus metabolitos en la leche.

Fertilidad
Los estudios en animales demostraron que altrixa afectaba al sistema reproductor en ratas y perros macho sin ningún efecto funcional sobre la fertilidad. Sin embargo, considerando la actividad farmacológica de los taxanos, su potencial genotóxico por un mecanismo aneugénico y el efecto de muchos compuestos de esta clase sobre la fertilidad en estudios animales, no podría excluirse el efecto sobre la fertilidad de los machos en humanos.
A los hombres que van a ser tratados con altrixa se les recomienda que consulten sobre la conservación de esperma antes del tratamiento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de altrixa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada ya que puede causar fatiga y mareo. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan o utilicen máquinas si experimentan estas reacciones adversas durante el tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad
La seguridad de altrixa en combinación con prednisona o prednisolona se evaluó en 3 estudios aleatorizados, abiertos y controlados (TROPIC, PROSELICA y CARD) con un total de 1.092 pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración, que fueron tratados con 25 mg/m2 de altrixa, una vez cada 3 semanas. Los pacientes recibieron una mediana de 6 a 7 ciclos de altrixa.

Las incidencias de análisis combinado de estos 3 ensayos se presentan a continuación y en la lista tabulada.

Las reacciones adversas de todos los grados más frecuentes fueron anemia (99,0%), leucopenia (93,0%), neutropenia (87,9%), trombocitopenia (41,1%), diarrea (42,1%), fatiga (25,0%) y astenia (15,4%). Las reacciones adversas de grado ≥3 más frecuentes que se produjeron en al menos el 5% de los pacientes fueron neutropenia (73,1%), leucopenia (59,5%), anemia (12,0%), neutropenia febril (8,0%) y diarrea (4,7%).

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En pacientes tratados con altrixa, la interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió con frecuencias similares en los 3 estudios (18,3% en TROPIC, 19,5% en PROSELICA y 19,8% en CARD). Las reacciones adversas más frecuentes (> 1,0%) que dieron lugar a la interrupción de altrixa fueron hematuria, fatiga y neutropenia.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas están descritas en la tabla 2, según el sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia de MedDRA. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. La intensidad de las reacciones adversas se clasifica según el CTCAE 4.0 (grado ≥3 = G≥3). Las frecuencias se basan en todos los grados y se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 2: Reacciones adversas y anomalías hematológicas notificadas con altrixa en combinación con prednisona o prednisolona del análisis combinado (n=1.092)

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Todos los grados n (%)			Grado ≥ 3 n (%)
		Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	
Infecciones e infestaciones	Infección/sepsis neutropenia*		48 (4,4)		42 (3,8)
	Shock séptico			10 (0,9)	10 (0,9)
	Sepsis		13 (1,2)		13 (1,2)
	Celulitis			8 (0,7)	3 (0,3)
	Infección del tracto urinario		103 (9,4)		19 (1,7)
	Gripe		22 (2,0)		0
	Cistitis		22 (2,0)		2 (0,2)
	Infección de las vías respiratorias altas		23 (2,1)		0
	Herpes zoster		14 (1,3)		0
	Candidiasis		11 (1,0)		1 (<0,1)
Trastornos de la sangre y del	Neutropenia*	950 (87,9)			790 (73,1)
	Anemia[a]	1073 (99,0)			130 (12,0)
	Leucopenia[a]	1008 (93,0)			645 (59,5)
	Trombocitopenia[a]	478 (44,1)			44 (4,1)

sistema linfático	Neutropenia febril		87 (8,0)		87 (8,0)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad			7 (0,6)	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	192 (17,6)			11 (1,0)
	Deshidratación		27 (2,5)		11 (1,0)
	Hiperglucemia		11 (1.0)		7 (0,6)
	Hipopotasemia			8 (0,7)	2 (0.2)
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		45 (4,1)		0
	Ansiedad		13 (1,2)		0
	Estado de confusión		12 (1,1)		2 (0,2)
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia		64 (5,9)		0
	Trastorno del gusto		56 (5,1)		0
	Neuropatía periférica		40 (3,7)		2 (0,2)
	Neuropatía sensorial periférica		89 (8,2)		6 (0,5)
	Polineuropatía			9 (0,8)	2 (0,2)
	Parestesia		46 (4,2)		0
	Hipoestesia		18 (1,6)		1 (<0,1)
	Mareo		63 (5,8)		0
	Cefalea		56 (5,1)		1 (<0,1)
	Letargia		15 (1,4)		1 (<0,1)
	Ciática			9 (0,8)	1 (<0.1)
Trastornos oculares	Conjuntivitis		11 (1,0)		0
	Aumento de la lacrimación		22 (2,0)		0
Trastornos del oído y del laberinto	Tinitus			7 (0,6)	0
	Vértigo		15 (1,4)		1 (<0,1)
Trastornos cardiacos*	Fibrilación auricular		14 (1,3)		5 (0,5)
	Taquicardia		11 (1,0)		1 (<0,1)
Trastornos vasculares	Hipotensión		38 (3,5)		5 (0,5)
	Trombosis venosa profunda		12 (1,1)		9 (0,8)
	Hipertensión		29 (2,7)		12 (1,1)
	Hipotensión ortostática			6 (0,5)	1 (<0,1)
	Sofoco		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Rubor			9 (0,8)	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea		97 (8,9)		9 (0,8)
	Tos		79 (7,2)		0
	Dolor orofaríngeo		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Neumonía		26 (2,4)		16 (1,5)
	Embolia pulmonar		30 (2,7)		23 (2,1)
	Diarrea	460 (42,1)			51 (4,7)
	Náuseas	347 (31,8)			14 (1,3)
	Vómitos	207 (19,0)			14 (1,3)

Trastornos gastrointestinales Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	202 (18,5)			8 (0,7)
	Dolor abdominal		105 (9,6)		15 (1,4)
	Dispepsia		53 (4,9)		0
	Dolor abdominal superior		46 (4,2)		1 (< 0,1)
	Hemorroides		22 (2,0)		0
	Reflujo gastroesofágico		26 (2,4)		1 (< 0,1)
	Hemorragia rectal		14 (1,3)		4 (0,4)
	Boca seca		19 (1,7)		2 (0,2)
	Distensión abdominal		14 (1,3)		1 (< 0,1)
	Estomatitis		46 (4,2)		2 (0,2)
	Ileo*			7 (0,6)	5 (0,5)
	Gastritis			10 (0,9)	0
	Colitis*			10 (0,9)	5 (0,5)
	Perforación gastrointestinal			3 (0,3)	1 (< 0,1)
	Hemorragia gastrointestinal			2 (0,2)	1 (< 0,1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia		80 (7,3)		0
	Sequedad de boca		23 (2,1)		0
	Eritema			8 (0,7)	0
	Trastornos de las uñas		18 (1,6)		0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda	166 (15,2)			24 (2,2)
	Artralgia		88 (8,1)		9 (0,8)
	Dolor en las extremidades		76 (7,0)		9 (0,8)
	Espasmos musculares		51 (4,7)		0
	Mialgia		40 (3,7)		2 (0,2)
	Dolor musculoesquelético en el pecho		34 (3,1)		3 (0,3)
	Pérdida de fuerza muscular		31 (2,8)		1 (0,2)
	Dolor en el costado		17 (1,6)		5 (0,5)
Trastornos renales y urinarios	Insuficiencia renal aguda		21 (1,9)		14 (1,3)
	Insuficiencia renal			8 (0,7)	6 (0,5)
	Disuria		52 (4,8)		0
	Cólico renal		14 (1,3)		2 (0,2)
	Hematuria	205 (18,8)			33 (3,0)
	Polaquiuria		26 (2,4)		2 (0,2)
	Hidronefrosis		25 (2,3)		13 (1,2)
	Retención urinaria		36 (3,3)		4 (0,4)
	Incontinencia urinaria		22 (2,0)		0
	Obstrucción de uréteres			8 (0,7)	6 (0,5)

Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor pélvico		20 (1,8)		5 (0,5)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga	333 (30,5)			42 (3,8)
	Astenia	227 (20,8)			32 (2,9)
	Pirexia		90 (8,2)		5 (0,5)
	Edema periférico		96 (8,8)		2 (0,2)
	Inflamación de mucosas		23 (2,1)		1 (<0,1)
	Dolor		36 (3,3)		7 (0,6)
	Dolor torácico		11 (1,0)		2 (0,2)
	Edema			8 (0,7)	1 (<0,1)
	Escalofríos		12 (1,1)		0
	Malestar general		21 (1,9)		0
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso		81 (7,4)		0
	Aumento del aspartato aminotransferasa		13 (1,2)		1 (<0,1)
	Aumento de las transaminasas			7 (0,6)	1 (<0,1)

[a] basado en valores de laboratorio

* ver detalles en la sección siguiente

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y acontecimientos clínicos asociados

El uso de G-CSF ha demostrado limitar la incidencia y gravedad de la neutropenia.

La incidencia de neutropenia grado ≥ 3, según los datos de laboratorio varió según el uso de G-CSF del 44,7% al 76,7% con la incidencia más baja informada cuando se utilizó profilaxis con G-CSF. De manera similar, la incidencia de neutropenia febril de grado ≥ 3 osciló entre el 3,2% y el 8,6%.

Se notificaron complicaciones neutropénicas (que incluyen neutropenia febril, infección/sepsis neutropénica y colitis neutropénica) que en algunos casos tuvieron un desenlace fatal, en el 4,0% de los pacientes cuando se utilizó profilaxis primaria con G-CSF, y en el 12,8% de los pacientes de otras maneras.

Trastornos cardiacos y arritmias

En el análisis combinado, se notificaron eventos cardíacos en el 5,5% de los pacientes, de los cuales el 1,1% tuvieron arritmias cardiacas grado ≥ 3. La incidencia de taquicardia fue de 1,0 %, de los cuales menos del 0,1% fueron de grado ≥ 3. La incidencia de fibrilación auricular fue de 1,3 %. Los acontecimientos de insuficiencia cardiaca fueron notificados para 2 pacientes (0,2%), uno de los cuales resultó en

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

desenlace fatal. Un paciente del grupo altrixa falleció por insuficiencia cardiaca. Se notificó fibrilación ventricular fatal en 1 paciente (0,3%), y parada cardiaca en 3 pacientes (0,5%). Ninguno fue considerado por el investigador como relacionado.

Hematuria
En el análisis combinado, la frecuencia de hematuria en todos los grados fue de 18,8% con 25 mg/m2 (ver sección 5.1). Cuando se documentaron las causas de confusión, como progresión de la enfermedad, instrumentación, infección o tratamiento con anticoagulante /AINE/ácido acetilsalicílico se identificaron en casi la mitad de los casos.

Otras anomalías de laboratorio
En el análisis combinado, la incidencia de anemia grado ≥ 3, aumento de AST, ALT y bilirrubina, basada en las anomalías de laboratorio, fue del 12,0%, 1,3%, 1,0% y 0,5%, respectivamente.

Trastornos gastrointestinales
Se ha observado colitis (inclusive enterocolitis y enterocolitis neutropénica) y gastritis. También se ha notificado hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal e íleo (obstrucción intestinal).

Trastornos respiratorios
Se han notificado con una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) casos de pneumonía/pneumonitis intersticial y enfermedad pulmonar intersticial, algunas veces mortal.

Trastornos renales y urinarios
Se ha notificado, de forma poco frecuente, cistitis debida a fenómenos de recuerdo de radiación, incluyendo cistitis hemorrágica.

<u>Otras poblaciones especiales</u>
Pacientes de edad avanzada
De entre los 1 092 pacientes tratados con altrixa 25 mg/m2 en los estudios para cáncer de próstata, 755 pacientes tenían 65 años o más incluyendo 238 pacientes de más de 75 años.

Se notificaron las siguientes reacciones adversas no hematológicas en porcentajes ≥ 5% más altos en pacientes de 65 años o más, en comparación con los pacientes más jóvenes: fatiga (33,5% frente a 23,7%), astenia (23,7% frente a 14,2%), estreñimiento (20,4% frente a 14,2%) y disnea (10,3% frente a 5,6%) respetivamente. La neutropenia (90,9% frente a 81,2%) y trombocitopenia (48,8% frente a 36,1%) fueron también un 5% más altos en pacientes de 65 años de edad o más comparado con pacientes más jóvenes. La neutropenia y la neutropenia febril grado ≥3 se notificaron con las tasas de diferencia más altas entre ambos grupos de edad

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

(respectivamente un 14% y un 4% más en pacientes ≥ 65 años en comparación con pacientes <65 años).

Sobredosis

No se conoce ningún antídoto para altrixa. Las complicaciones anticipadas de la sobredosis podrían consistir en exacerbación de las reacciones adversas, así como supresión de la médula ósea y alteraciones gastrointestinales. En caso de sobredosis, el paciente debe mantenerse en una unidad especializada y monitorizarse estrechamente. Los pacientes deben recibir G-CSF terapéutico lo más pronto posible tras descubrir la sobredosis. Deben tomarse otras medidas sintomáticas apropiadas.

Vía de administración: Intravenosa

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 6.0.0.0.N10

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

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

3.6. MODIFICACIONES POR CAMBIOS NORMATIVOS EN MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1. BEMFOLA®

Expediente : 20131222
Radicado : 20241340219
Fecha : 31/12/2024
Interesado : GEDEON RICHTER PLC.

Composición:
Cada mL de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*.

- Bemfola® 75 UI/0,125 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 75 UI (equivalente a 5,5 microgramos) en 0,125 ml.

- Bemfola® 150 UI/0,25 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 150 UI (equivalente a 11 microgramos) en 0,125 ml.
- Bemfola® 225 UI/0,375 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 225 UI (equivalente a 16,5 microgramos) en 0,375 ml.
- Bemfola® 300 UI/0,50 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 300 UI (equivalente a 22 microgramos) en 0,5 ml.
- Bemfola® 450 UI/0,75 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 450 UI (equivalente a 33 microgramos) en 0,75 ml.

*hormona foliculoestimulante humana recombinante (hFSH-r) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
En mujeres adultas
- Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.
- Estimulación del desarrollo folicular múltiple en pacientes sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.
- La folitropina alfa, asociada a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.

En varones adultos
- La folitropina alfa está indicada para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG).

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 02 de 12.2023 allegado mediante radicado 20241340219.
- Información para Prescribir Versión 02 de 12.2024 allegado mediante radicado 20241340219.

- Instructivo de uso Versión 02 de 12.2023 allegado mediante radicado 20241340219

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241340219, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con el fin de continuar con la actualización del Registro Sanitario para el producto folitropina alfa (Bemfola®); asimismo, aprobación de inserto Versión 02 de 12.2023, información para Prescribir Versión 02 de 12.2024 y el instructivo de uso Versión 02 de 12.2023 allegados mediante Radicado 20241340219, en las indicaciones *"En mujeres adultas*

- ***Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.***
- ***Estimulación del desarrollo folicular múltiple en pacientes sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.***
- ***La folitropina alfa, asociada a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.***

En varones adultos

- ***La folitropina alfa está indicada para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG)".***

El interesado allega información con fines de actualización de registro sanitario del medicamento BEMFOLA® (folitropina alfa) en las indicaciones terapéuticas propuestas en el formato de evaluación, las cuales coinciden con las actualmente autorizadas en el registro sanitario vigente.

En relación con la evaluación de seguridad, el titular presenta el Informe Periódico de Seguridad (PSUR) correspondiente al intervalo comprendido entre el 20 de octubre de 2021 y el 19 de octubre de 2024, durante el cual se reportó un total de 248 reacciones adversas a medicamentos (RAM). Se describe la identificación de una señal de seguridad previamente detectada relacionada con fuga del dispositivo (*leakage issue*) en la pluma precargada, la cual fue inicialmente validada en noviembre de 2021 debido a un aumento en el número de reportes. Como medida correctiva, se implementó una modificación en las instrucciones de uso y posteriormente, en abril de 2024, se introdujo un cambio en el diseño de la aguja (de sistema tipo "*snap-on*" a "*screw-on*"), lo cual se asoció con una disminución

significativa de las quejas relacionadas con fugas y errores de medicación. La señal fue solucionada tras la evaluación de la eficacia de las medidas implementadas.

De acuerdo con la información contenida en el PSUR, no se identificaron nuevas señales de seguridad ni cambios en el perfil de riesgos conocidos del medicamento. El medicamento mantiene un perfil de seguridad consistente con el producto de referencia (Gonal f®), ampliamente caracterizado en la experiencia clínica y postcomercialización.
El análisis global presentado en el PSUR permite concluir que la folitropina alfa continúa mostrando un perfil favorable en las indicaciones aprobadas, sin que se hayan identificado riesgos emergentes que modifiquen su uso clínico.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar la evaluación farmacológica para el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición:
Cada mL de la solución contiene 600 UI (equivalente a 44 microgramos) de folitropina alfa*.

- **Bemfola® 75 UI/0,125 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 75 UI (equivalente a 5,5 microgramos) en 0,125 ml.**
- **Bemfola® 150 UI/0,25 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 150 UI (equivalente a 11 microgramos) en 0,125 ml.**
- **Bemfola® 225 UI/0,375 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 225 UI (equivalente a 16,5 microgramos) en 0,375 ml.**
- **Bemfola® 300 UI/0,50 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 300 UI (equivalente a 22 microgramos) en 0,5 ml.**
- **Bemfola® 450 UI/0,75 ml pluma precargada. Cada pluma precargada administra 450 UI (equivalente a 33 microgramos) en 0,75 ml.**

***hormona foliculoestimulante humana recombinante (hFSH-r) producida en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.**

Forma farmacéutica: Solución inyectable.

Indicaciones:
En mujeres adultas
- **Anovulación (incluyendo el síndrome del ovario poliquístico) en mujeres que no han respondido al tratamiento con citrato de clomifeno.**
- **Estimulación del desarrollo folicular múltiple en pacientes sometidas a superovulación para realizar técnicas de reproducción asistida (TRA), tales como**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

la fertilización in vitro (FIV), transferencia intratubárica de gametos y transferencia intratubárica de cigotos.

- **La folitropina alfa, asociada a un preparado de hormona luteinizante (LH), se recomienda para la estimulación del desarrollo folicular en mujeres con deficiencia severa de LH y FSH. En los ensayos clínicos, estas pacientes se definieron por un nivel sérico de LH endógena de < 1,2 UI/l.**

En varones adultos

- **La folitropina alfa está indicada para estimular la espermatogénesis en varones con hipogonadismo hipogonadotropo congénito o adquirido, administrado de forma concomitante con Gonadotropina Coriónica humana (hCG).**

Contraindicaciones:

- **Hipersensibilidad al principio activo folitropina alfa, a la FSH o a alguno de los excipientes.**
- **Tumores del hipotálamo o de la hipófisis;**
- **Aumento del tamaño de los ovarios o quistes ováricos no causados por el síndrome del ovario poliquístico;**
- **Hemorragias ginecológicas de etiología desconocida;**
- **Carcinoma ovárico, uterino o mamario.**

La folitropina alfa no se debe utilizar cuando no se puede obtener una respuesta eficaz, en casos tales como:

- **Fallo ovárico primario;**
- **Malformaciones de los órganos sexuales incompatibles con el embarazo.**
- **Tumores fibroides del útero incompatibles con el embarazo.**
- **Fallo testicular primario.**

Precauciones y advertencias:

La folitropina alfa es una sustancia gonadotrópica potente capaz de causar reacciones adversas de leves a graves, y sólo se debe utilizar por médicos que estén muy familiarizados con los problemas de la infertilidad y su tratamiento.

El tratamiento con gonadotropinas requiere una cierta dedicación de tiempo por parte de los médicos y profesionales sanitarios, además de disponer de las instalaciones de monitorización apropiadas, En mujeres, el uso seguro y eficaz de la folitropina alfa requiere monitorizar la respuesta ovárica mediante ecografías, solas o preferiblemente combinadas con la determinación de los niveles séricos de estradiol, de manera regular. Puede existir un cierto grado de variabilidad en la respuesta a la administración de FSH entre unas pacientes y otras, con una respuesta escasa a la FSH en algunas pacientes y una respuesta exagerada en otras. Tanto en varones

como en mujeres, se debe utilizar la mínima dosis efectiva para lograr el objetivo del tratamiento.

Porfiria
Los pacientes con porfiria o con antecedentes familiares de porfiria se deben controlar estrechamente durante el tratamiento con folitropina alfa. El deterioro de dicha enfermedad o su aparición por primera vez puede requerir la interrupción del tratamiento.

Tratamiento en mujeres
Antes de iniciar el tratamiento, se debe valorar adecuadamente el tipo de infertilidad de la pareja y la posible existencia de contraindicaciones para el embarazo. En particular, se debe descartar la presencia de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal e hiperprolactinemia, instaurando el tratamiento específico apropiado.

Las pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular, ya sea como tratamiento de la infertilidad por anovulación o bien para practicar TRA, pueden presentar aumento del tamaño de los ovarios o hiperestimulación. La incidencia de estos eventos puede minimizarse aplicando las dosis y pautas de administración de folitropina alfa recomendadas y monitorizando cuidadosamente el tratamiento. Para la interpretación correcta de los índices de desarrollo y maduración folicular, el médico debe tener experiencia en la interpretación de las pruebas correspondientes.

En los ensayos clínicos se ha demostrado un aumento de la sensibilidad ovárica a la folitropina alfa cuando se administra con lutropina alfa. Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 - 75 UI.

No se ha efectuado una comparación directa de la folitropina alfa/LH frente a la gonadotropina menopáusica humana (hMG). La comparación con datos históricos sugiere que la tasa de ovulación obtenida con folitropina alfa/LH es similar a la que se obtiene con hMG.

Síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO)
Un cierto grado de incremento del tamaño del ovario es un efecto esperado de la estimulación ovárica controlada. Se observa con mayor frecuencia en mujeres con síndrome del ovario poliquístico y, por lo general, remite sin tratamiento.
A diferencia del aumento de tamaño ovárico no complicado, el SHO es una afección que puede manifestarse con grados crecientes de gravedad. Incluye un aumento marcado del tamaño de los ovarios, niveles séricos elevados de esteroides sexuales

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

y un aumento de la permeabilidad vascular que puede dar lugar a una acumulación de líquidos en la cavidad peritoneal, pleural y, raramente, pericárdica.

En los casos de SHO grave puede observarse la siguiente sintomatología: dolor abdominal, distensión abdominal, aumento importante del tamaño de los ovarios, aumento de peso, disnea, oliguria y síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. La evaluación clínica puede revelar hipovolemia, hemoconcentración, desequilibrio electrolítico, ascitis, hemoperitoneo, derrames pleurales, hidrotórax o distrés respiratorio agudo. Muy raramente, el SHO grave puede complicarse con torsión del ovario o episodios tromboembólicos como embolia pulmonar, accidente cerebrovascular isquémico o infarto de miocardio.

Algunos factores de riesgo independientes para presentar el síndrome de hiperestimulación ovárica son el síndrome del ovario poliquístico, las concentraciones absolutas altas o en rápido aumento de estradiol en el suero (por ejemplo, > 900 pg/ml o > 3.300 pmol/l en la anovulación; > 3.000 pg/ml o > 11.000 pmol/l en TRA) y una gran cantidad de folículos ováricos en desarrollo (por ejemplo, > 3 folículos de ≥ 14 mm de diámetro en la anovulación; ≥ 20 folículos de ≥ 12 mm de diámetro en las TRA).

El cumplimiento de la dosis recomendada de folitropina alfa y la pauta de administración pueden minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica. Para identificar tempranamente los factores de riesgo, se recomienda la vigilancia de los ciclos de estimulación mediante ecografías y determinaciones de estradiol.

Hay evidencias que sugieren que la hCG desempeña una función fundamental en el desencadenamiento del SHO y que el síndrome puede ser más grave y puede tener una duración más prolongada si se produce un embarazo. Por tanto, si se producen signos de hiperestimulación ovárica, por ejemplo, una concentración sérica de estradiol > 5.500 pg/ml o > 20.200 pmol/ml y/o ≥ 40 folículos en total, se recomienda no administrar hCG y se debe advertir a la paciente que no realice el coito o que utilice métodos anticonceptivos de barrera durante al menos cuatro días. El SHO puede progresar rápidamente (en menos de 24 horas) o en varios días hasta convertirse en un cuadro línico grave. La mayoría de las veces se produce después de que el tratamiento hormonal se ha suspendido y alcanza su máxima intensidad aproximadamente de siete a diez días después del tratamiento. Por lo tanto, se debe seguir a las pacientes durante al menos dos semanas tras la administración de hCG.

En las técnicas de reproducción asistida, la aspiración de todos los folículos, antes de la ovulación, puede reducir la incidencia de hiperestimulación.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado se resuelve generalmente de manera espontánea. Si se produce un SHO grave, se recomienda interrumpir el tratamiento con gonadotropinas si es que todavía continúa, y hospitalizar a la paciente e iniciar el tratamiento adecuado.

Embarazo múltiple
En pacientes sometidas a la inducción de la ovulación, la incidencia de embarazo múltiple es más elevada que en el caso de la concepción natural. La mayoría de embarazos múltiples son gemelares. El embarazo múltiple, especialmente si el número de fetos es alto, conlleva un mayor riesgo de complicaciones maternas y perinatales.

Para minimizar el riesgo de embarazo múltiple, se recomienda una monitorización cuidadosa de la respuesta ovárica.

El riesgo de embarazos múltiples en pacientes sometidas a técnicas de reproducción asistida se relaciona principalmente con el número de embriones transferidos, con la calidad de los mismos y con la edad de la paciente.

Antes de empezar el tratamiento se debe informar a las pacientes del riesgo potencial de partos múltiples.

Pérdida del embarazo
La incidencia de pérdida del embarazo debido a aborto espontáneo o provocado es mayor en pacientes sometidas a estimulación del desarrollo folicular para inducir la ovulación o practicar TRA que la observada tras la concepción natural.

Embarazo ectópico
Las mujeres con historia de enfermedad tubárica presentan riesgo de embarazo ectópico, tanto si el embarazo es por concepción espontánea como si se logra mediante tratamientos de fertilidad. Se ha notificado que la prevalencia del embarazo ectópico tras practicar TRA es mayor que en la población general.

Neoplasias del aparato reproductor
Se han descrito neoplasias, tanto benignas como malignas, del ovario y de otros órganos del aparato reproductor, en mujeres sometidas a múltiples pautas terapéuticas para el tratamiento de la infertilidad.

Todavía no está establecido si el tratamiento con gonadotropinas aumenta o no el riesgo de estos tumores en mujeres estériles.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Malformaciones congénitas
La prevalencia de malformaciones congénitas tras TRA puede ser ligeramente superior a la observada tras la concepción natural. Esto se considera debido a diferencias en las características de los progenitores (por ejemplo, la edad de la madre, las características del semen) y a los embarazos múltiples.

Eventos tromboembólicos
En mujeres con enfermedad tromboembólica reciente o en curso o en mujeres con factores de riesgo generalmente reconocidos para presentar problemas tromboembólicos, tales como antecedentes familiares o personales, el tratamiento con gonadotropinas puede aumentar más el riesgo de empeoramiento o aparición de dichos fenómenos. En estas mujeres, los beneficios de la administración de gonadotropinas se deben sopesar frente a los riesgos. No obstante, hay que tener en cuenta que el embarazo por sí mismo, así como el síndrome de hiperestimulación ovárica, también comportan un aumento del riesgo de acontecimientos tromboembólicos.

Tratamiento en varones
Unos niveles elevados de FSH endógena indican fallo testicular primario. Dichos pacientes no responden al tratamiento con folitropina alfa/hCG. La folitropina alfa no se debe usar cuando no se pueda obtener una respuesta eficaz.

Se recomienda practicar espermiogramas de 4 a 6 meses después de iniciar el tratamiento, como parte de la evaluación de la respuesta.

Contenido de sodio
Bemfola contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente «exento de sodio»

Interacciones:
La utilización concomitante de folitropina alfa con otros medicamentos utilizados para estimular la ovulación (por ejemplo, hCG, citrato de clomifeno) puede potenciar la respuesta folicular, mientras que la utilización concomitante de un agonista o antagonista de la GnRH para provocar una desensibilización hipofisaria puede incrementar la dosis de folitropina alfa necesaria para lograr una respuesta ovárica adecuada. No se han descrito otras interacciones con medicamentos clínicamente significativas durante el tratamiento con folitropina alfa.

Reacciones adversas:

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son cefalea, quistes ováricos y reacciones locales en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón y/o irritación en el lugar de la inyección).

Se ha notificado con frecuencia síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado y se debe considerar como un riesgo intrínseco del proceso de estimulación. El síndrome de hiperestimulación várica grave es poco frecuente.

En casos muy raros se puede producir tromboembolismo, asociado generalmente a un síndrome de hiperestimulación ovárica grave.

Las siguientes definiciones se aplican a la terminología de frecuencia usada de aquí en adelante:

Muy frecuentes (≥ 1/10)
Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)
Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Muy raras (< 1/10.000)

Tratamiento en mujeres

Trastornos del sistema inmunológico

Muy raras: **Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas**

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: **Cefalea**

Trastornos vasculares

Muy raras: **Tromboembolismo, generalmente asociado a síndrome de hiperestimulación ovárica grave**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy raras: **Exacerbación o empeoramiento del asma**

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: **Dolor abdominal, distensión abdominal, molestias abdominales, náuseas, vómitos, diarrea**

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Muy frecuentes: **Quistes ováricos**
Frecuentes: **Síndrome de hiperestimulación ovárica leve o moderado (incluida la sintomatología relacionada)**

Poco frecuentes: Síndrome de hiperestimulación ovárica grave (incluida la sintomatología relacionada)
Raras: Complicación del síndrome de hiperestimulación ovárica grave

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en el lugar de inyección)
Tratamiento en varones
Trastornos del sistema inmunológico
Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad de leves a graves, incluyendo shock y reacciones anafilácticas

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Muy raras: Exacerbación y/o empeoramiento del asma

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: Acné

Trastornos del aparato reproductor y de la mama
Frecuentes: Ginecomastia, varicocele

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Muy frecuentes: Reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo, dolor, eritema, hematoma, hinchazón o irritación en el lugar de inyección)

Exploraciones complementarias
Frecuentes: Aumento de peso

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

Sobredosis
Los efectos de una sobredosis de folitropina alfa se desconocen; sin embargo, existe la posibilidad de que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica.

Poblaciones especiales:
Población de edad avanzada

No existe una recomendación de uso específica para folitropina alfa en la población de edad avanzada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática
No se ha establecido la seguridad la eficacia y las propiedades farmacocinéticas de la folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica
La folitropina alfa no se debe utilizar en la población pediátrica.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Embarazo
No existe ninguna indicación para utilizar Bemfola durante el embarazo. Existen datos sobre un número limitado de embarazos expuestos (menos de 300 embarazos) que indican que folitropina alfa no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

No se han observado efectos teratogénicos en los estudios en animales.

En caso de exposición durante el embarazo, los datos clínicos no son suficientes para descartar un efecto teratógeno de la folitropina alfa.

Lactancia
Bemfola no está indicado durante la lactancia.

Fertilidad
Bemfola está indicado para su uso en la infertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Se espera que la influencia de Bemfola sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

Vía de administración: Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:
El tratamiento con Bemfola debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la fertilidad.

Debe proporcionarse a los pacientes el número adecuado de plumas para su ciclo de tratamiento e instruirles en el uso de las técnicas de inyección correctas.

Posología
Las recomendaciones posológicas para la folitropina alfa son las mismas que se utilizan para la FSH urinaria. La evaluación clínica de la folitropina alfa indica que sus dosis diarias, pautas de administración y procedimientos para monitorizar el tratamiento no deben ser distintos de los que se utilizan actualmente para los medicamentos que contienen FSH urinaria. Se aconseja adherirse a las dosis iniciales recomendadas, que se indican a continuación.

Estudios clínicos comparativos han demostrado que de media los pacientes requieren una dosis acumulativa menor y un periodo de tratamiento más corto con la folitropina alfa que con el tratamiento con FSH urinaria. Por tanto, se considera apropiado dar una dosis total menor de folitropina alfa que la generalmente utilizada para la FSH urinaria, no sólo para optimizar el desarrollo folicular sino también para minimizar el riesgo de hiperestimulación ovárica no deseada.

Mujeres con anovulación (incluyendo el síndrome de ovario poliquístico)
Bemfola puede administrarse mediante un ciclo de inyecciones diarias. En las mujeres con menstruación el tratamiento debe comenzar dentro de los primeros 7 días del ciclo menstrual.

Una pauta comúnmente utilizada comienza con 75-150 UI de FSH diarias y se incrementa preferiblemente en 37,5 o 75 UI a intervalos de 7 días o, preferiblemente, 14 días, si fuera necesario para obtener una respuesta adecuada, pero no excesiva. El tratamiento debe adaptarse a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y/o la secreción de estrógenos. La dosis máxima diaria no suele ser superior a 225 UI de FSH. Si una paciente no responde adecuadamente después de 4 semanas de tratamiento, ese ciclo debe interrumpirse y la paciente se debe someter a evaluaciones adicionales antes de que pueda reiniciar el tratamiento con una dosis inicial más alta que la del ciclo cancelado.

Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de coriogonadotropina alfa humana recombinante (hCG-r), ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de folitropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente. Alternativamente, puede practicarse inseminación intrauterina (IIU).

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Si se obtiene una respuesta excesiva, se debe interrumpir el tratamiento y no administrarse hCG. El tratamiento se debe reiniciar en el ciclo siguiente con una dosis más baja que la del ciclo previo.

Mujeres sometidas a estimulación ovárica para el desarrollo folicular múltiple previo a la fertilización in vitro u otras técnicas de reproducción asistida

Una pauta frecuente de tratamiento para inducir superovulación consiste en la administración de 150- 225 UI de folitropina alfa por día, comenzando el día 2 ó 3 del ciclo. El tratamiento debe continuar hasta que se alcance un desarrollo folicular adecuado (según los niveles séricos de estrógenos y/o la ecografía); las dosis deben ajustarse en función de la respuesta de la paciente, sin que se rebasen habitualmente las 450 UI diarias. En general, se alcanza un desarrollo folicular adecuado como media antes del décimo día de tratamiento (entre 5 y 20 días).

Al cabo de 24 -48 horas de la última inyección de folitropina alfa se debe administrar una única inyección de 250 microgramos de hCG-r, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI de hCG, para inducir la maduración folicular final.

En la actualidad, se realiza frecuentemente un bloqueo hipofisario con un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), para suprimir el pico endógeno de LH y controlar su secreción. En un protocolo habitual, la administración de folitropina alfa se inicia aproximadamente 2 semanas después de iniciar el tratamiento con el agonista, continuando ambos tratamientos hasta lograr un desarrollo folicular adecuado. Por ejemplo, tras 2 semanas de tratamiento con el agonista, se administran 150 -225 UI de folitropina alfa durante los primeros 7 días y, a continuación, se ajusta la dosis según la respuesta ovárica.

La experiencia global con técnicas de FIV indica que, en general, la tasa de éxito del tratamiento permanece estable durante los primeros cuatro intentos, disminuyendo posteriormente de forma gradual

Mujeres con anovulación debida a un déficit severo de LH y FSH
En mujeres con déficit de LH y FSH (hipogonadismo hipogonadotropo), el objetivo del tratamiento con Bemfola asociado a lutropina alfa es desarrollar un único folículo de Graaf maduro, a partir del cual se liberará el ovocito tras la administración de gonadotropina coriónica humana (hCG). La folitropina alfa se debe administrar como un ciclo de inyecciones diarias, conjuntamente con lutropina alfa.
Puesto que estas pacientes son amenorreicas y tienen una escasa secreción endógena de estrógenos, el tratamiento puede comenzar en cualquier momento.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Una pauta recomendada comienza con 75 UI de lutropina alfa por día junto con 75 - 150 UI de FSH.

El tratamiento se debe adaptar a la respuesta individual de la paciente, evaluada mediante el tamaño folicular determinado por una ecografía y la respuesta estrogénica.

Si se considera apropiado aumentar la dosis de FSH, el ajuste de dosis se debe realizar preferiblemente a intervalos de 7 - 14 días y preferiblemente con incrementos de 37,5 -75 UI. Puede ser aceptable prolongar la duración de la estimulación en un ciclo determinado hasta 5 semanas.
Cuando se obtiene una respuesta óptima, se debe administrar una inyección única de 250 microgramos de hCG-r, ó 5.000 UI, hasta 10.000 UI, de hCG, 24 - 48 horas después de la última inyección de folitropina alfa y lutropina alfa. Se recomienda a la paciente que realice el coito el mismo día de la administración de hCG, así como al día siguiente.
De forma alternativa, se puede realizar IIU.

Se puede considerar la necesidad de apoyo de la fase lútea, ya que la falta de sustancias con actividad luteotropa (LH/hCG) después de la ovulación puede dar lugar a un fracaso prematuro del cuerpo lúteo.

Varones con hipogonadismo hipogonadotropo
Bemfola se debe administrar a dosis de 150 UI tres veces por semana, de forma concomitante con hCG, durante un mínimo de 4 meses. Si después de este periodo el paciente no ha respondido, se puede continuar el tratamiento combinado; la experiencia clínica actual indica que se puede requerir un tratamiento de al menos 18 meses para lograr la espermatogénesis.

Poblaciones especiales
Población de edad avanzada
No existe una recomendación de uso específica para folitropina alfa en la población de edad avanzada.
No se ha establecido la seguridad y eficacia de la folitropina alfa en los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal o hepática

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

No se ha establecido la seguridad la eficacia y las propiedades farmacocinéticas de la folitropina alfa en los pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica
La folitropina alfa no se debe utilizar en la población pediátrica.

Forma de administración
Bemfola está indicado para la administración por vía subcutánea. La primera inyección de Bemfola se debe realizar bajo supervisión médica directa. La autoadministración de Bemfola sólo debe ser realizada por pacientes que estén bien motivados, adecuadamente instruidos y que tengan acceso a los consejos de un profesional.

Dado que la pluma precargada de Bemfola con cartucho de una sola dosis está destinada a una sola inyección, se deben proporcionar instrucciones claras a los pacientes, a fin de evitar el uso inadecuado de la presentación unidosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.
Norma Farmacológica: 9.1.8.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 02 de 12.2023, información para Prescribir Versión 02 de 12.2024 y el instructivo de uso Versión 02 de 12.2023 allegados mediante Radicado 20241340219.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) este se relacionará y detallarán en el acto administrativo.

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

3.6.2 EPOYET® 2000 UI

Expediente : 55554
Radicado : 20241340296
Fecha : 31/12/2024
Interesado : BIOSIDUS S.A.U

Composición:
Cada vial con polvo liofilizado contiene: Eritropoyetina humana recombinante 2000 UI/2mL

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
EPOYET® está indicado para:

- *Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica*.
  EPOYET® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con EPOYET®.
  EPOYET® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- *Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.*
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- *Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.*
  En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses EPOYET® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.
  EPOYET® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.
  No está indicado el uso de EPOYET® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.
- *Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.*
  EPOYET® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una signifacativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

- *Tratamiento de la anemia del prematuro.*
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 - 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de actualización de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto, Versión 12/2024 allegado mediante radicado 20241340296.
- Resumen de características del producto, Versión 1.0 allegado mediante radicado 20241340296.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241340296, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con el fin de continuar con la actualización del Registro Sanitario para el producto Eritropoyetina humana recombinante (EPOYET®) 2000 UI/2mL polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable; asimismo, aprobación de inserto Versión 12/2024, Resumen de características del producto, Versión 1.0 allegados mediante Radicado 20241340296, en las indicaciones *"EPOYET® está indicado para:*

- ***Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica.***
  EPOYET® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con EPOYET®.
  EPOYET® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- ***Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.***

EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- ***Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.***
  En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses EPOYET® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.
  EPOYET® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.
  No está indicado el uso de EPOYET® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

- ***Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.***
  EPOYET® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

- ***Tratamiento de la anemia del prematuro.***
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 - 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas".

Como soporte allega los estudios clínicos de las diferentes fases de investigación que evidenciaron el balance beneficio / riesgo favorable. Para este proceso de renovación adjunta Reporte Periódico de Evaluación beneficio-riesgo (PBRER) de HEMAX® correspondiente al periodo de enero de 2021 a diciembre de 2023 describe que este medicamento, una epoetina alfa recombinante biosimilar de Eprex®, continúa siendo

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

una alternativa terapéutica utilizada en el manejo de diferentes tipos de anemia, incluyendo aquellas asociadas a enfermedad renal crónica, infección por VIH, cáncer en quimioterapia paliativa, síndrome mielodisplásico, prematuridad y en contextos quirúrgicos para reducir transfusiones.

Desde el punto de vista farmacológico, su efecto se basa en estimular la eritropoyesis a nivel medular, aumentando la masa eritrocitaria y el hematocrito. Durante el periodo evaluado, la exposición global alcanzó 154.196 pacientes-año, lo que representa un volumen considerable de uso en condiciones reales.
En el periodo post-comercialización evaluado (2021–2023), la exposición global estimada a HEMAX® fue de 154.196 pacientes-año. Este cálculo se realizó a partir de 166.531.276 unidades internacionales comercializadas, utilizando la dosis diaria definida (DDD) de 1.000 UI establecida por la OMS y ajustando por el tiempo del periodo (3 años).
A nivel específico de Argentina, la exposición estimada fue de 34.063 pacientes-año. En comparación con el reporte previo, se observa un aumento en la exposición global (anteriormente 143.992 pacientes-año), lo que sugiere una mayor utilización del medicamento en condiciones reales.

En cuanto a la seguridad, se notificaron únicamente ocho sospechas de reacciones adversas, todas provenientes de reportes de consumidores. La mayoría correspondieron a presunta falta de eficacia en pacientes de Tailandia, posiblemente asociada a la formación de anticuerpos anti-eritropoyetina. Los otros eventos fueron aislados y sin un patrón clínico consistente. En el contexto de un ensayo clínico incluido en el análisis, se reportaron 53 eventos adversos, de los cuales solo cuatro se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento y ninguno fue clasificado como grave.

Respecto a eventos de especial interés, se realizó una revisión de casos de aplasia pura de células rojas, evidenciándose una tasa más alta en Tailandia frente al promedio global. Sin embargo, no se identificaron nuevos casos en otros países ni en Argentina, lo que limita la interpretación de un riesgo generalizado.

En conjunto, la información disponible no evidenció nuevas señales de seguridad ni motivó cambios en las condiciones de uso o comercialización del medicamento. Con base en estos hallazgos, el informe concluye que el balance beneficio/riesgo de HEMAX® se mantiene favorable, siempre que sea utilizado conforme a las indicaciones aprobadas.

Cabe aclarar que el interesado allegó la información del producto HEMAX® la cual corresponde al producto comercializado en Colombia con el nombre de Epoyet.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Con base en la información evaluada, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable.

No obstante, se considera necesario mantener y fortalecer las actividades de farmacovigilancia, en particular frente a los reportes de falla de eficacia concentrados en una región específica, con el fin de descartar posibles problemas de inmunogenicidad, calidad o uso del producto.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene: Eritropoyetina humana recombinante 2000 UI/2mL

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
EPOYET® está indicado para:

- ***Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica*.**
  EPOYET® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con EPOYET®.
  EPOYET® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- ***Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.***
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- ***Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.***

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses EPOYET® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.
EPOYET® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.
No está indicado el uso de EPOYET® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

- ***Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.***
  EPOYET® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

- ***Tratamiento de la anemia del prematuro.***
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 - 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

Contraindicaciones:
EPOYET® está contraindicado en pacientes con:
1. **Hipertensión arterial no controlada.**
2. **Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.**
3. **Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.**
4. **Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.**

Precauciones y advertencias:
Insuficiencia renal:
En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl; 14 vs 10 g/dl). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Pacientes con diagnóstico de cáncer:
El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la sobrevida general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales. Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dl. Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

No se recomienda utilizar eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogénicas: Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación pro láctica.
La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogénicas.
Precauciones
Inmunogenicidad:
Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la administración de EPOYET®. En los estudios clínicos se han reportado reacciones alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas serias con el uso de epoetina alfa.

***Hematología*:**
Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa.
Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

***Pérdida o disminución de la respuesta*:**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

1. **Déficit de hierro.**
2. **Infección, in amación o neoplasia.**
3. **Pérdida de sangre oculta por materia fecal.**
4. **Disfunción de la médula ósea por patología hematológica asociada (talasemia, mielodisplasia, etc.).**
5. **Hemólisis.**
6. **Intoxicación por aluminio.**
7. **Déficit de vitamina B12 o ácido fólico.**
8. **Fibrosis quística.**
9. **Aplasia pura de la serie roja.**

***Suplemento de hierro*:**
Los requerimientos de hierro pueden incrementarse si los depósitos de hierro existentes fueron empleados para la eritropoyesis y en algunos pacientes puede ser necesario un suplemento de hierro. En algunos pacientes, la suplementación de hierro por vía oral puede ser insuficiente y requerir la administración de hierro sacarato por vía intravenosa.

***Carcinogénesis y mutagénesis*:**
El potencial carcinogénico de EPOYET® no ha sido evaluado. La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas en bacterias ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.

***Fertilidad*:**
En ratas tratadas con dosis de 100 a 500 UI/kg de epoetina alfa por vía endovenosa, se observó una tendencia a un leve aumento de abortos.

***Embarazo:* – FDA Categoría C:**
No hay suficientes estudios sobre el uso de EPOYET® durante el embarazo.
Por tal motivo este producto sólo debe usarse en caso que se juzgue que el beneficio a obtener justifique el potencial riesgo para el feto. En ratas preñadas se observó aumento de las pérdidas fetales. En conejos tratados con dosis de 500 UI/Kg no se observó ningún efecto adverso.

***Lactancia*: La eritropoyetina humana es un componente normal de la leche, aunque su papel en la misma no está claro. Se desconoce si EPOYET® es excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por leche materna, debe tenerse precaución en las mujeres que estén amamantando si reciben EPOYET®.**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

***Uso Pediátrico*: Si bien se han realizado múltiples estudios en recién nacidos, lactantes y niños mayores, demostrando que EPOYET® es efectivo y seguro para la prevención y el tratamiento de la anemia, no se ha establecido aún la seguridad de este producto a largo plazo.**

Controles de laboratorio:
Luego de iniciado el tratamiento, deberá controlarse la hemoglobina o el hematocrito 2 veces por semana hasta alcanzar el valor buscado (10 a 12 g/dl, o 30 a 36%, respectivamente).

Una vez alcanzado ese valor deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descripto moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con EPOYET®, no significativos desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

***Dieta*:**
Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con EPOYET® suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

***Manejo de la diálisis*:**
El tratamiento con EPOYET® provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis. Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina. En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.

Interacciones:
No existen pruebas que indiquen que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros medicamentos. Los medicamentos que reducen la eritropoyesis pueden reducir la respuesta a la epoetina alfa.

Puesto que la ciclosporina se fija a los eritrocitos (GR), existe la posibilidad de interacción farmacológica.
Si la epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, debe vigilarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y la dosis de ciclosporina debe ajustarse a medida que el hematrocrito aumente.
No existen pruebas que indiquen una interacción entre la epoetina alfa y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) en lo que respecta a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsia de tumor in vitro. En pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, la coadministración subcutánea de 40.000 UI/ml de epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del trastuzumab.

Reacciones adversas:
Pacientes con insuficiencia renal crónica:

a) ***Hipertensión arterial:***
Más del 80% de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos así como también las restricciones alimentarias.
El 25% de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de EPOYET® si el hematocrito aumenta más de 4 % durante un período de 2 semanas.

b) ***Aplasia pura de células rojas:***
Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra EPOYET®. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contenían epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir EPOYET® ni ningún otro producto que contenga epoetina.

c) Eventos trombóticos:
Se ha reportado un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente concomitante que recibieron epoetina alfa. Éstos consistieron en trombosis de la fístula arterio-venosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos trombóticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40%. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad.

Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fístula.
Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dl pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

d) *Convulsiones*:
En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5% de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de episodios convulsivos.

Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina:
A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos trombóticos.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:
Se ha observado una mayor incidencia de episodios trombóticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

Albúmina (humana):
EPOYET® contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también es considerado remoto.
No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis
La exposición de los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización es limitada. No se ha notificado ninguna reacción adversa pediátrica específica no mencionada en la tabla anterior, o que no fuera consistente con la enfermedad subyacente.

Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o riesgo intermedio-1

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En un ensayo clínico, hubo pacientes (4,7%) con eventos trombóticos vasculares (ETVs) (muerte súbita, accidente cerebrovascular isquémico, embolismo y flebitis). Todos los eventos trombóticos vasculares (ETVs) ocurrieron en el grupo de epoetina alfa y durante las primeras 24 semanas del estudio. Tres fueron ETV confirmados, y en el caso restante (muerte súbita), no se confirmó evento tromboembólico. Dos pacientes presentaban factores de riesgo significativos (fibrilación auricular, fallo cardíaco y tromboflebitis).

La tabla que sigue enumera las reacciones adversas que suelen requerir atención médica:

PATOLOGÍA DE BASE	INCIDENCIA	EFECTOS ADVERSOS
Insuficiencia renal crónica	Frecuente	Hipertensión arterial, cefalea, edema, lumbalgia, policitemia, complicaciones trombóticas, fiebre, hiperkalemia, dificultad respiratoria, convulsiones, artralgia.
	Poco frecuente	Erupción cutánea (rash), urticaria, peritonitis, Aplasia pura de células rojas.
Cáncer en tratamiento con quimioterapia	Frecuente	Edema, fiebre.
Infección por VIH en tratamiento con zidovudina	Frecuente	Fiebre, cefalea, erupción cutánea (rash), urticaria.
	Poco frecuente	Convulsiones.
Cirugía programada	Frecuente	Trombosis venosa profunda, edema, fiebre, cefalea, hipertensión arterial, erupción cutánea (rash), urticaria, infección del tracto urinario.

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas que suelen requerir atención médica sólo en caso de que se prolonguen en el tiempo o interfieran en la actividad diaria:

PATOLOGÍA DE BASE	EFECTOS ADVERSOS
Insuficiencia renal crónica	Reacción local en el sitio de aplicación, artralgia, astenia, síndrome pseudogripal, mialgias, constipación.

PATOLOGÍA DE BASE	EFECTOS ADVERSOS
Cáncer en tratamiento con quimioterapia	Diarrea, náuseas, vómitos (muy frecuentes), fatiga, astenia, parestesias.
Infección por VIH en tratamiento con Zidovudina	Reacción local en el sitio de aplicación, astenia, fatiga.
Cirugía programada	Reacción local en el sitio de aplicación, urticaria, ansiedad, constipación, dispepsia, insomnio.
Anemia del prematuro	Trombocitosis (recuento plaquetario > 500.000 / mm^3)

Sobredosis
No se ha definido aún la dosis máxima de EPOYET® que se puede administrar ya sea en bolo o en infusión. Se han utilizado dosis de hasta 1.500 U/Kg tres veces por semana o hasta 60.000 UI/semana en adultos sin encontrarse efectos tóxicos directos. El tratamiento con EPOYET® puede provocar poliglobulia y los pacientes pueden referir síntomas relacionados a la misma, como cefalea, somnolencia, acúfenos, mareos, etc. Ante esta situación se sugiere realizar una flebotomía con el fin de reducir el hematocrito.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Poblaciones especiales:

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

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

Vía de administración: Intravenosa/Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:
Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:
La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible.
El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis. La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante entre la 2° y 6°

semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden provocar resistencia al tratamiento (estados in amatorios, infecciosos, etc.).

Antes del inicio del tratamiento con Epoyet® deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B12) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica. Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20% y más de 100 ng/dl de ferritina antes de iniciar el tratamiento con Epoyet®. Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina. La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo.

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:
Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.
Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis. La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana. Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente.
El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana. Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis.

Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c. En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal.

Las dosis usadas habitualmente, en administración tres veces por semana, son:

a) **Peso inferior a 1 O kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis;**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

b) **Peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis;**
c) **Peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis.**

La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

Pacientes infectados por el virus VIH tratados con Zidovudina:
Epoyet® reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo. La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v. o s.c. durante 8 semanas. La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana. La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios in amatorios.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de EPOYET® puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:
En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1ro y el 4to mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de EPOYET® que pueden emplearse:

a) ***Administración tres veces por semana:***
La dosis inicial recomendada es de 150 UI/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c. En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 UI/Kg/dosis hasta un máximo de 300 UI/Kg/dosis tres veces por semana.
Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%.
Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%.
La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v. o s.c., tres a siete veces por semana.

b) ***Administración en dosis única semanal***:
La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1 g/dl, en ausencia de transfusión, la dosis de EPOYET® debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con EPOYET® produce una respuesta rápida, por ejemplo, un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un periodo de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%.
La administración de EPOYET® debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior a 12 g/dl.
Se recomienda Discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado la quimioterapia.
Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de EPOYET® En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

Transfusión autóloga:
En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogénicas.
La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 1 O y 13 g/dl son los que más se bene cian con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma.
Como esquema alternativo, puede administrase en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía. Todos los pacientes deben recibir un suplemento de hierro adecuado, cuya administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con EPOYET® y continuar durante todo el curso del mismo.

Anemia del prematuro:
El uso de EPOYET® en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el volumen de sangre transfundido. La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Método de administración
Administración por vía intravenosa
Administrar durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total.
En pacientes hemodializados, puede ser administrado en bolo intravenoso durante la sesión de diálisis a través de un puerto venoso adecuado en la línea de diálisis.
Alternativamente, la inyección puede ser administrada al final de la sesión a través del sistema para agujas de la fístula, seguida de 10 mL de solución salina isotónica para limpiar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación.

Es preferible utilizar una administración más lenta en pacientes que presentan "síntomas gripales" como reacción al tratamiento.
No administrar EPOYET® en perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

Administración por vía subcutánea
Por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 2 mL en un lugar de inyección.
Las inyecciones se deben administrar en las extremidades o en la pared abdominal anterior.
En aquellas situaciones en las que el médico determine que un paciente o cuidador pueda administrar EPOYET® subcutáneamente de manera segura y efectiva, se deberá proporcionar instrucciones para su correcta dosificación y administración.
Se recomienda que los pacientes roten el sitio de inyección periódicamente para no lastimar la piel. EPOYET® no debe inyectarse en piel irritada, eritematosa o con hematoma.

Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N10 literal b

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 12/2024 y el resumen de características del producto, Versión 1.0 allegados mediante Radicado 20241340296.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) este se relacionará y detallarán en el acto administrativo.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

3.6.3 EPOYET® 4000 UI

Expediente : 55553
Radicado : 20241340755
Fecha : 31/12/2024
Interesado : BIOSIDUS S.A.U
Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene: Eritropoyetina humana recombinante 4000 UI/2mL

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
EPOYET® está indicado para:

- *Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica*.
  EPOYET® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con EPOYET®.
  EPOYET® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- *Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.*
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- *Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.*
  En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de

transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses EPOYET® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.
EPOYET® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.
No está indicado el uso de EPOYET® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

- *Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.*
  EPOYET® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

- *Tratamiento de la anemia del prematuro.*
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 - 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto, Versión 12/2024 allegado mediante radicado 20241340755.
- Resumen de características del producto, Versión 1.0 allegado mediante radicado 20241340755.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20241340755, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita evaluación farmacológica con el fin de continuar con la actualización del Registro Sanitario para el producto Eritropoyetina humana recombinante (EPOYET®) 4000 UI/2mL polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable; asimismo, aprobación de inserto Versión 12/2024, Resumen de características del producto, Versión 1.0 allegados mediante Radicado 20241340755, en las indicaciones *"EPOYET® está indicado para:*

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

- ***Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica.***
  EPOYET® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con EPOYET®.
  EPOYET® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- ***Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.***
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- ***Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.***
  En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses EPOYET® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.
  EPOYET® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.
  No está indicado el uso de EPOYET® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.
- ***Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.***
  EPOYET® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.

- ***Tratamiento de la anemia del prematuro.***
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 - 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas".

Como soporte allega los estudios clínicos de las diferentes fases de investigación que evidenciaron el balance beneficio / riesgo favorable. Para este proceso de renovación adjunta Reporte Periódico de Evaluación beneficio-riesgo (PBRER) de HEMAX® correspondiente al periodo de enero de 2021 a diciembre de 2023 describe que este medicamento, una epoetina alfa recombinante biosimilar de Eprex®, continúa siendo una alternativa terapéutica utilizada en el manejo de diferentes tipos de anemia, incluyendo aquellas asociadas a enfermedad renal crónica, infección por VIH, cáncer en quimioterapia paliativa, síndrome mielodisplásico, prematuridad y en contextos quirúrgicos para reducir transfusiones.
Desde el punto de vista farmacológico, su efecto se basa en estimular la eritropoyesis a nivel medular, aumentando la masa eritrocitaria y el hematocrito. Durante el periodo evaluado, la exposición global alcanzó 154.196 pacientes-año, lo que representa un volumen considerable de uso en condiciones reales.
En el periodo post-comercialización evaluado (2021–2023), la exposición global estimada a HEMAX® fue de 154.196 pacientes-año. Este cálculo se realizó a partir de 166.531.276 unidades internacionales comercializadas, utilizando la dosis diaria definida (DDD) de 1.000 UI establecida por la OMS y ajustando por el tiempo del periodo (3 años).
A nivel específico de Argentina, la exposición estimada fue de 34.063 pacientes-año. En comparación con el reporte previo, se observa un aumento en la exposición global (anteriormente 143.992 pacientes-año), lo que sugiere una mayor utilización del medicamento en condiciones reales.

En cuanto a la seguridad, se notificaron únicamente ocho sospechas de reacciones adversas, todas provenientes de reportes de consumidores. La mayoría correspondieron a presunta falta de eficacia en pacientes de Tailandia, posiblemente asociada a la formación de anticuerpos anti-eritropoyetina. Los otros eventos fueron aislados y sin un patrón clínico consistente. En el contexto de un ensayo clínico incluido en el análisis, se reportaron 53 eventos adversos, de los cuales solo cuatro se consideraron posiblemente relacionados con el tratamiento y ninguno fue clasificado como grave.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Respecto a eventos de especial interés, se realizó una revisión de casos de aplasia pura de células rojas, evidenciándose una tasa más alta en Tailandia frente al promedio global. Sin embargo, no se identificaron nuevos casos en otros países ni en Argentina, lo que limita la interpretación de un riesgo generalizado.

En conjunto, la información disponible no evidenció nuevas señales de seguridad ni motivó cambios en las condiciones de uso o comercialización del medicamento. Con base en estos hallazgos, el informe concluye que el balance beneficio/riesgo de HEMAX® se mantiene favorable, siempre que sea utilizado conforme a las indicaciones aprobadas.

Cabe aclarar que el interesado allegó la información del producto HEMAX® la cual corresponde al producto comercializado en Colombia con el nombre de Epoyet.

Con base en la información evaluada, la Sala considera que el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable.

No obstante, se considera necesario mantener y fortalecer las actividades de farmacovigilancia, en particular frente a los reportes de falla de eficacia concentrados en una región específica, con el fin de descartar posibles problemas de inmunogenicidad, calidad o uso del producto.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada vial con polvo liofilizado contiene: Eritropoyetina humana recombinante 4000 UI/2mL

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:
EPOYET® está indicado para:

- ***Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica*.**
  EPOYET® está indicado en pacientes renales, tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener al nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran en diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con EPOYET®.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

EPOYET® no debe ser utilizado como sustituto de una transfusión de emergencia en pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa.

- ***Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por VIH tratados con zidovudina.***
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el VIH, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

- ***Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.***
  En pacientes con neoplasias metastásicas no mieloides, EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática ocasionada por la administración de quimioterapia. El tratamiento con epoetina ha demostrado reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que recibían quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses EPOYET® no está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.
  EPOYET® no está indicado en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.
  No está indicado el uso de EPOYET® en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

- ***Reducción del número de transfusiones alogénicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.***
  EPOYET® está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina mayor a 10 y menor o igual a 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas ni vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogénicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo de necesitar transfusiones perioperatorias, por una probabilidad anticipada de una significativa pérdida de sangre. No está indicado para pacientes anémicos que serán donantes autólogos.
- ***Tratamiento de la anemia del prematuro.***
  EPOYET® está indicado para el tratamiento de la anemia del prematuro en recién nacidos pretérmino con peso de nacimiento entre 750 - 1.500 g y edad gestacional menor a 34 semanas.

Contraindicaciones:
EPOYET® está contraindicado en pacientes con:

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

5. **Hipertensión arterial no controlada.**
6. **Aplasia pura de serie roja luego de tratamiento previo con epoetina.**
7. **Hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.**
8. **Hipersensibilidad conocida a productos derivados de líneas celulares de mamíferos.**

Precauciones y advertencias:
Insuficiencia renal:
En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl; 14 vs 10 g/dl). Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Pacientes con diagnóstico de cáncer:
El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la sobrevida general y/o incrementó el riesgo de progresión tumoral o recurrencia en estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama, de cabeza y cuello, linfoides, de pulmón (de células no-pequeñas) y cervicales. Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardiovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea. Con el objetivo de minimizar los riesgos mencionados el nivel de hemoglobina no debe superar los 12 g/dl. Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

No se recomienda utilizar eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico en los cuales se prevea curación.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogénicas: Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación pro láctica.
La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogénicas.

Precauciones
Inmunogenicidad:
Al igual que para todo producto que se administre por vía parenteral, debe tenerse precaución por eventuales reacciones alérgicas que pudieran manifestarse luego de la administración de EPOYET®. En los estudios clínicos se han reportado reacciones

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

alérgicas menores y transitorias. No se observaron reacciones anafilácticas o reacciones alérgicas serias con el uso de epoetina alfa.

***Hematología*:**
Se ha comunicado exacerbación de la porfiria en pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa.
Si bien este evento no se observa con frecuencia, deberá tenerse en cuenta en pacientes con antecedentes de porfiria.

***Pérdida o disminución de la respuesta*:**
En pacientes que estén recibiendo dosis de mantenimiento y manifiesten disminución o pérdida de la respuesta a la epoetina alfa deben descartarse las siguientes causas:

1. **Déficit de hierro.**
2. **Infección, in amación o neoplasia.**
3. **Pérdida de sangre oculta por materia fecal.**
4. **Disfunción de la médula ósea por patología hematológica asociada (talasemia, mielodisplasia, etc.).**
5. **Hemólisis.**
6. **Intoxicación por aluminio.**
7. **Déficit de vitamina B12 o ácido fólico.**
8. **Fibrosis quística.**
9. **Aplasia pura de la serie roja.**

***Suplemento de hierro*:**
Los requerimientos de hierro pueden incrementarse si los depósitos de hierro existentes fueron empleados para la eritropoyesis y en algunos pacientes puede ser necesario un suplemento de hierro. En algunos pacientes, la suplementación de hierro por vía oral puede ser insuficiente y requerir la administración de hierro sacarato por vía intravenosa.

***Carcinogénesis y mutagénesis*:**
El potencial carcinogénico de EPOYET® no ha sido evaluado. La epoetina alfa no induce mutaciones genéticas en bacterias ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos.

***Fertilidad*:**
En ratas tratadas con dosis de 100 a 500 UI/kg de epoetina alfa por vía endovenosa, se observó una tendencia a un leve aumento de abortos.

***Embarazo:* – FDA Categoría C:**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

No hay suficientes estudios sobre el uso de EPOYET® durante el embarazo.
Por tal motivo este producto sólo debe usarse en caso que se juzgue que el beneficio a obtener justifique el potencial riesgo para el feto. En ratas preñadas se observó aumento de las pérdidas fetales. En conejos tratados con dosis de 500 UI/Kg no se observó ningún efecto adverso.

***Lactancia*: La eritropoyetina humana es un componente normal de la leche, aunque su papel en la misma no está claro. Se desconoce si EPOYET® es excretado en la leche materna. Debido a que muchas drogas se excretan por leche materna, debe tenerse precaución en las mujeres que estén amamantando si reciben EPOYET®.**
***Uso Pediátrico*: Si bien se han realizado múltiples estudios en recién nacidos, lactantes y niños mayores, demostrando que EPOYET® es efectivo y seguro para la prevención y el tratamiento de la anemia, no se ha establecido aún la seguridad de este producto a largo plazo.**

Controles de laboratorio:
Luego de iniciado el tratamiento, deberá controlarse la hemoglobina o el hematocrito 2 veces por semana hasta alcanzar el valor buscado (10 a 12 g/dl, o 30 a 36%, respectivamente).

Una vez alcanzado ese valor deberán efectuarse controles semanales, durante cuatro semanas, para determinar si el mismo se mantiene estable. Posteriormente la determinación se hará a intervalos regulares.

Los recuentos de plaquetas, glóbulos blancos y glóbulos rojos y la determinación de la concentración de hemoglobina deberán realizarse en forma regular (cada 4 semanas). Se ha descripto moderado aumento del número de plaquetas en pacientes tratados con EPOYET®, no significativos desde el punto de vista clínico.

En pacientes con insuficiencia renal crónica deberán controlarse regularmente los valores de urea, creatinina, potasio, fósforo y ácido úrico, ya que se han observado discretos aumentos de los valores de estos parámetros tanto en pacientes sometidos a diálisis como en aquellos en prediálisis.

***Dieta*:**
Al aumentar el hematocrito, se observa una mejoría en el apetito. Por esta razón la ingesta de alimentos en los pacientes en tratamiento con EPOYET® suele aumentar. En estas circunstancias debe tenerse cautela con los valores de potasio, ya que pueden aumentar como consecuencia de la mayor ingesta de alimentos.

***Manejo de la diálisis*:**

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

El tratamiento con EPOYET® provoca un aumento del hematocrito con disminución del volumen plasmático que puede afectar la eficacia de la diálisis. Deben realizarse ajustes de la diálisis para impedir el aumento de los valores de urea, fósforo, potasio y creatinina. En algunas ocasiones, puede ser necesario aumentar la dosis de heparina durante la diálisis para prevenir la obstrucción de la fístula.

Interacciones:
No existen pruebas que indiquen que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros medicamentos. Los medicamentos que reducen la eritropoyesis pueden reducir la respuesta a la epoetina alfa.
Puesto que la ciclosporina se fija a los eritrocitos (GR), existe la posibilidad de interacción farmacológica.
Si la epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, debe vigilarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y la dosis de ciclosporina debe ajustarse a medida que el hematrocrito aumente.
No existen pruebas que indiquen una interacción entre la epoetina alfa y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos (GM-CSF) en lo que respecta a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsia de tumor in vitro. En pacientes adultas con cáncer de mama metastásico, la coadministración subcutánea de 40.000 UI/ml de epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética del trastuzumab.

Reacciones adversas:
Pacientes con insuficiencia renal crónica:

e) ***Hipertensión arterial:***
Más del 80% de los pacientes en hemodiálisis tienen antecedentes de hipertensión arterial. Cuando se inicia el tratamiento con epoetina alfa debe controlarse estrictamente la tensión arterial de los pacientes y adecuarse los tratamientos antihipertensivos así como también las restricciones alimentarias.
El 25% de los pacientes que reciben epoetina alfa sufren un aumento de la tensión arterial, requiriendo ajustes en la medicación antihipertensiva. Existe una probable relación entre la velocidad de aumento del hematocrito y la exacerbación de la tensión arterial, por lo que se recomienda reducir la dosis de EPOYET® si el hematocrito aumenta más de 4 % durante un período de 2 semanas.

f) ***Aplasia pura de células rojas:***
Dado que la epoetina alfa es una proteína, algunos pacientes pueden producir anticuerpos contra EPOYET®. Algunos casos de aplasia pura de la serie roja se han asociado con anticuerpos neutralizantes contra productos que contenían epoetina alfa. Todos los enfermos padecían de insuficiencia renal y recibían la

droga por vía subcutánea. Dichos pacientes no podrán recibir EPOYET® ni ningún otro producto que contenga epoetina.

g) *Eventos trombóticos:*
Se ha reportado un aumento de fenómenos trombóticos en pacientes en diálisis con patología cardiovascular evidente concomitante que recibieron epoetina alfa. Éstos consistieron en trombosis de la fístula arterio-venosa, infarto agudo de miocardio y otros. Los eventos trombóticos se observaron en pacientes asignados a alcanzar valores de hematocrito mayores de 40%. Asimismo, este grupo tuvo aumento de la mortalidad.
Durante la diálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para prevenir la trombosis de la fístula.
Los niveles de hemoglobina mayores que 12 g/dl pueden ser asociados con un riesgo mayor de eventos cardiovasculares.

h) *Convulsiones*:
En ensayos clínicos con epoetina alfa se observó que 2,5% de pacientes adultos en diálisis tratados sufrieron convulsiones, generalmente asociadas a crisis de hipertensión arterial. Debe controlarse estrictamente la tensión arterial antes y durante el tratamiento. La epoetina alfa deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de episodios convulsivos.

Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina:
A diferencia de los pacientes con insuficiencia renal, en este grupo no se ha reportado exacerbación de la hipertensión arterial, convulsiones ni eventos trombóticos.

Pacientes con cáncer tratados con quimioterapia:
Se ha observado una mayor incidencia de episodios trombóticos e incremento de mortalidad en pacientes con cáncer de mama que recibían quimioterapia, asignadas a tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de mantener niveles elevados de hemoglobina (12 a 14 g/dl).

Albúmina (humana):
EPOYET® contiene albúmina, un derivado de la sangre humana. El riesgo de transmisión de enfermedades virales es extremadamente remoto, basado en los procesos de obtención de la albúmina y de manufactura del producto. El riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también es considerado remoto.
No han sido identificados casos de transmisión de enfermedades virales por albúmina.

Pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

La exposición de los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en ensayos clínicos y durante la experiencia post-comercialización es limitada. No se ha notificado ninguna reacción adversa pediátrica específica no mencionada en la tabla anterior, o que no fuera consistente con la enfermedad subyacente.

Pacientes adultos con síndrome mielodisplásico de riesgo bajo o riesgo intermedio-1

En un ensayo clínico, hubo pacientes (4,7%) con eventos trombóticos vasculares (ETVs) (muerte súbita, accidente cerebrovascular isquémico, embolismo y flebitis). Todos los eventos trombóticos vasculares (ETVs) ocurrieron en el grupo de epoetina alfa y durante las primeras 24 semanas del estudio. Tres fueron ETV confirmados, y en el caso restante (muerte súbita), no se confirmó evento tromboembólico. Dos pacientes presentaban factores de riesgo significativos (fibrilación auricular, fallo cardíaco y tromboflebitis).

La tabla que sigue enumera las reacciones adversas que suelen requerir atención médica:

PATOLOGÍA DE BASE	INCIDENCIA	EFECTOS ADVERSOS
Insuficiencia renal crónica	Frecuente	Hipertensión arterial, cefalea, edema, lumbalgia, policitemia, complicaciones trombóticas, fiebre, hiperkalemia, dificultad respiratoria, convulsiones, artralgia.
	Poco frecuente	Erupción cutánea (rash), urticaria, peritonitis, Aplasia pura de células rojas.
Cáncer en tratamiento con quimioterapia	Frecuente	Edema, fiebre.
Infección por VIH en tratamiento con zidovudina	Frecuente	Fiebre, cefalea, erupción cutánea (rash), urticaria.
	Poco frecuente	Convulsiones.
Cirugía programada	Frecuente	Trombosis venosa profunda, edema, fiebre, cefalea, hipertensión arterial, erupción cutánea (rash), urticaria, infección del tracto urinario.

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas que suelen requerir atención médica sólo en caso de que se prolonguen en el tiempo o interfieran en la actividad diaria:

PATOLOGÍA DE BASE	EFECTOS ADVERSOS
Insuficiencia renal crónica	Reacción local en el sitio de aplicación, artralgia, astenia, síndrome pseudogripal, mialgias, constipación.
Cáncer en tratamiento con quimioterapia	Diarrea, náuseas, vómitos (muy frecuentes), fatiga, astenia, parestesias.
Infección por VIH en tratamiento con Zidovudina	Reacción local en el sitio de aplicación, astenia, fatiga.
Cirugía programada	Reacción local en el sitio de aplicación, urticaria, ansiedad, constipación, dispepsia, insomnio.
Anemia del prematuro	Trombocitosis (recuento plaquetario > 500.000 / mm^3)

Sobredosis
No se ha definido aún la dosis máxima de EPOYET® que se puede administrar ya sea en bolo o en infusión. Se han utilizado dosis de hasta 1.500 U/Kg tres veces por semana o hasta 60.000 UI/semana en adultos sin encontrarse efectos tóxicos directos. El tratamiento con EPOYET® puede provocar poliglobulia y los pacientes pueden referir síntomas relacionados a la misma, como cefalea, somnolencia, acúfenos, mareos, etc. Ante esta situación se sugiere realizar una flebotomía con el fin de reducir el hematocrito.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Poblaciones especiales:
Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

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

Vía de administración: Intravenosa/Subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:
Tratamiento de la anemia secundaria a insuficiencia renal crónica:

La insuficiencia renal crónica es un cuadro clínico en el que se observa una progresiva disminución de la función renal en forma irreversible.
El tratamiento con epoetina ha demostrado estimular la eritropoyesis en los pacientes con anemia e insuficiencia renal, requieran o no diálisis. La primera evidencia de la estimulación de la eritropoyesis es el aumento de los reticulocitos a los 8 días de haber iniciado el tratamiento; posteriormente, durante entre la 2° y 6° semanas, se observa el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. La velocidad y magnitud de este aumento dependen de la dosis inicial de epoetina alfa, los niveles basales de hematocrito y hemoglobina, las reservas de hierro y las situaciones clínicas que pueden provocar resistencia al tratamiento (estados in amatorios, infecciosos, etc.).
Antes del inicio del tratamiento con Epoyet® deben descartarse otras causas de anemia (ej., déficit de ácido fólico o vitamina B12) y corregir factores concomitantes que puedan agravar la anemia, en especial el déficit de hierro. Por lo tanto, deben realizarse estudios del metabolismo del hierro que incluyan ferremia, capacidad total de saturación y porcentaje de saturación de la transferrina, y ferritina sérica. Se recomienda que los pacientes tengan una saturación de transferrina mayor al 20% y más de 100 ng/dl de ferritina antes de iniciar el tratamiento con Epoyet®. Los niveles de hierro deben ser monitoreados y mantenidos en valores adecuados durante el tratamiento con epoetina. La tensión arterial debe controlarse previo al tratamiento, y monitorearse estrictamente durante el mismo.

La dosis inicial recomendada en pacientes adultos en hemodiálisis es de 50 UI/Kg/dosis por vía i.v o de 40 UI/Kg/dosis vía s.c., tres veces por semana. Luego de cuatro semanas de tratamiento, la dosis debe modificarse de acuerdo al aumento alcanzado en los niveles de hemoglobina:
Si el aumento es de 1 g/dl o mayor: continuar con la misma dosis.
Si el aumento es inferior a 1 g/dl: aumentar la dosis, en incrementos de 25 UI/Kg/dosis. La dosis máxima sugerida es de 300 UI/Kg tres veces por semana. Una vez alcanzado el valor deseado, se puede reducir la dosis en un 30% y pasar a la vía s.c. si es que el paciente había iniciado tratamiento por vía i.v. La dosis de mantenimiento debe ser individualizada para cada paciente.
El 10% de los pacientes en diálisis requiere 25 UI/Kg/dosis tres veces por semana, y otro 10% requiere 200 UI/Kg/dosis tres veces por semana; la dosis promedio de mantenimiento es de 75 UI/Kg/dosis tres veces por semana. Los ajustes de dosis deben efectuarse a intervalos no menores de 4 semanas, ya que la respuesta al cambio de dosis se evidencia luego de 2 a 6 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal que no requieren diálisis responden al tratamiento de igual manera que los que están en diálisis.

Las dosis recomendadas están entre 75 y 100 UI/Kg/semana; se recomienda usar la vía s.c. En pacientes pediátricos la dosis inicial recomendada es igual a la de los adultos. La dosis de mantenimiento depende del tamaño corporal.

Las dosis usadas habitualmente, en administración tres veces por semana, son:

d) Peso inferior a 1 O kg: 75 a 150 UI/Kg/dosis;
e) Peso entre 10 y 30 kg: 60 a 150 UI/Kg/dosis;
f) Peso superior a 30 kg: 30 a 100 UI/Kg/dosis.

La dosis debe reducirse gradualmente hasta el valor más bajo que permita mantener hematocrito y hemoglobina en los niveles deseados.

Pacientes infectados por el virus VIH tratados con Zidovudina:
Epoyet® reduce el requerimiento transfusional y aumenta el hematocrito en los pacientes VIH positivos tratados con zidovudina, dando como resultado un aumento significativo en la calidad de vida. Los pacientes con niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/ml responden mejor al tratamiento, por lo que se recomienda realizar un dosaje de eritropoyetina previo al mismo. La dosis inicial recomendada es de 100 UI/Kg/dosis en adultos y 150 UI/Kg/dosis en niños, tres veces por semana, por vía i.v. o s.c. durante 8 semanas. La respuesta puede evaluarse a las 4 semanas de tratamiento. En caso de no obtenerse una respuesta satisfactoria, esta dosis se puede incrementar de a 50 UI/Kg hasta un máximo de 300 UI/Kg tres veces por semana. La respuesta al tratamiento con epoetina alfa puede disminuir en presencia de infecciones o episodios in amatorios.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración de EPOYET® puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%. La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.

Anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia:
En esta población de pacientes, la epoetina aumenta el hematocrito y reduce las necesidades transfusionales entre el 1ro y el 4to mes de tratamiento.

Existen dos regímenes de administración de EPOYET® que pueden emplearse:

c) *Administración tres veces por semana:*
La dosis inicial recomendada es de 150 UI/Kg/dosis tres veces por semana por vía s.c. En caso de no obtenerse respuesta a las 8 semanas, la dosis se puede aumentar de a 50 UI/Kg/dosis hasta un máximo de 300 UI/Kg/dosis tres veces por semana.
Si la hemoglobina llega a 12 g/dl o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, reducir la dosis en un 25%.

Si los valores de hematocrito exceden el 40%, la administración puede interrumpirse hasta que dicho valor llegue a 36%.
La dosis debe reducirse en un 25% cuando se reanude el tratamiento y luego evaluar si el hematocrito se mantiene en los valores deseados.
En el caso de pacientes pediátricos cuyas edades oscilan entre los 6 meses y 18 años, las dosis reportadas fueron de 25 a 300 UI/Kg i.v. o s.c., tres a siete veces por semana.

d) ***Administración en dosis única semanal*:**
La dosis inicial en adultos es de 40.000 UI, vía s.c., una vez por semana. Si luego de 4 semanas la hemoglobina no aumentó 1 g/dl, en ausencia de transfusión, la dosis de EPOYET® debe aumentarse a 60.000 UI. Si el tratamiento con EPOYET® produce una respuesta rápida, por ejemplo, un aumento de hemoglobina mayor de 1 g/dl en un periodo de 2 semanas, la dosis debe reducirse en un 25%.
La administración de EPOYET® debe interrumpirse si el valor de hemoglobina excede 13 g/dl, y reiniciarse con una dosis reducida en un 25% cuando la hemoglobina haya descendido a un nivel inferior a 12 g/dl.
Se recomienda Discontinuar el tratamiento aproximadamente a las 4 semanas de haber terminado la quimioterapia.
Si los pacientes no han respondido satisfactoriamente a la dosis semanal de 60.000 UI luego de 4 semanas, es poco probable que respondan a dosis mayores de EPOYET® En pacientes pediátricos se han utilizado dosis semanales de 10.000 a 20.000 UI.

***Transfusión autóloga*:**
En pacientes con cirugía electiva (cadera, rodilla, etc.) en programa de autotransfusión se demostró que la utilización de epoetina alfa permite reducir la necesidad de transfusiones alogénicas.
La principal variable predictiva de respuesta al tratamiento es el valor de hemoglobina previo a la cirugía; los pacientes con niveles entre 1 O y 13 g/dl son los que más se bene cian con esta terapia. La dosis inicial es de 300 UI/Kg/día por vía s.c., comenzando 10 días antes de la cirugía y continuando hasta 4 días posteriores a la misma.
Como esquema alternativo, puede administrase en dosis únicas semanales de 600 UI/Kg vía s.c., los días 21, 14 y 7 previos a la cirugía y la cuarta dosis el día de la cirugía. Todos los pacientes deben recibir un suplemento de hierro adecuado, cuya administración deberá iniciarse a más tardar al comienzo del tratamiento con EPOYET® y continuar durante todo el curso del mismo.

***Anemia del prematuro*:**
El uso de EPOYET® en la anemia del prematuro reduce los requerimientos transfusionales, medidos tanto en el número de pacientes transfundidos como en el

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

volumen de sangre transfundido. La dosis recomendada es de 250 UI/Kg tres veces por semana, por vía s.c., a partir de la segunda semana de vida y durante ocho semanas.

Método de administración
Administración por vía intravenosa
Administrar durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total.
En pacientes hemodializados, puede ser administrado en bolo intravenoso durante la sesión de diálisis a través de un puerto venoso adecuado en la línea de diálisis.
Alternativamente, la inyección puede ser administrada al final de la sesión a través del sistema para agujas de la fístula, seguida de 10 mL de solución salina isotónica para limpiar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación.

Es preferible utilizar una administración más lenta en pacientes que presentan "síntomas gripales" como reacción al tratamiento.
No administrar EPOYET® en perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

Administración por vía subcutánea
Por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 2 mL en un lugar de inyección.
Las inyecciones se deben administrar en las extremidades o en la pared abdominal anterior.
En aquellas situaciones en las que el médico determine que un paciente o cuidador pueda administrar EPOYET® subcutáneamente de manera segura y efectiva, se deberá proporcionar instrucciones para su correcta dosificación y administración.
Se recomienda que los pacientes roten el sitio de inyección periódicamente para no lastimar la piel. EPOYET® no debe inyectarse en piel irritada, eritematosa o con hematoma.

Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.2.0.0.N10 literal b

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto Versión 12/2024 y el resumen de características del producto, Versión 1.0 allegados mediante Radicado 20241340755.

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) este se relacionará y detallarán en el acto administrativo.

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

3.6.4 MYOZYME®

Expediente : 19979757
Radicado : 20241340746
Fecha : 31/12/2024
Interesado : SANOFI-AVENTIS DE COLOMBIA S.A.

Composición: Cada frasco contiene 5 mg/mL de alglucosidasa alfa después de su reconstitución con agua para inyección (dosis extraíble de 50 mg).

Forma farmacéutica: Polvo compacto liofilizado estéril.

Indicaciones:

Myozyme está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (deficiencia de α-glucosidasa ácida).

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora para la aprobación de los siguientes puntos con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCDS V11 allegado mediante radicado 20241340746.
- Información para Prescribir Versión CCDS V11 allegado mediante radicado 20241340746.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante radicado 20241340746 se solicita evaluación farmacológica para alglucosidasa alfa polvo compacto liofilizado estéril para reconstituir 5mg/mL, dosis extraíble 50 mg (Myozyme®) en la indicación *"Myozyme está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (deficiencia de α-glucosidasa ácida)"*; asimismo, solicita aprobación de inserto e información para prescribir Versión CCDS V11, allegados mediante Radicado 20241340746.

Como soporte para la solicitud el interesado allega expediente completo previamente conocido, evaluado y aprobado por la Sala, la solicitud incluye modificaciones en la información de seguridad que se actualizó a versión 11, para incluir información sobre 1) reportes de hernia diafragmática, defecto del tabique auricular y tronco arterioso persistente en recién nacidos de mujeres que recibieron el medicamento durante el embarazo; 2) que no se mostró ningún efecto adverso en la fertilidad durante la experiencia clínica y postcomercialización; 3) somnolencia y síncope como reacciones adversas; y 4) que las reacciones asociadas a la infusión tienen más probabilidad de ocurrencia en dosis más altas o velocidad de infusión mayor a la recomendada.

Adicionalmente, presenta informe periódico de evaluación de beneficios y riesgos (PBRER) correspondiente al periodo de 29-Sep-2020 a 28-sep-2023 en el que informa que la primera autorización de comercialización se obtuvo en la Unión Europea el 29 de marzo de 2006 y que: 1) 640 pacientes han recibido Alglucosidasa alfa (Myozyme®) en estudios clínicos y se calcula que 28 649 lo han recibido en uso posterior a la aprobación; 2) los riesgos importantes identificados son reacciones relacionadas con la infusión, reacciones inmunológicamente mediadas, inmunogenicidad que lleva a pérdida de respuesta y falla cardiorrespiratoria aguda por sobrecarga de fluidos; 3) los riesgos potenciales importantes son errores de medicación por administración en casa; 4) información faltante uso en embarazadas, en ancianos, en pacientes con falla renal o hepática e información de seguridad a largo plazo; 5) no han surgido nuevas señales de seguridad; 6) no se han tomado medidas por asuntos de seguridad; y 7) considera que el balance beneficio/riesgo se mantiene favorable.

La Sala considera que se trata de un medicamento en uso desde hace cerca de 20 años, sobre el cual no han surgido recientemente nuevas señales de seguridad, por lo que recomienda aprobar la evaluación farmacológica con la siguiente información así:

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Composición: Cada frasco contiene 5 mg/mL de alglucosidasa alfa después de su reconstitución con agua para inyección (dosis extraíble de 50 mg).

Forma farmacéutica: Polvo compacto liofilizado estéril.

Indicación:

<u>Alglucosidasa alfa (Myozyme®)</u> está indicado para el tratamiento de reemplazo enzimático a largo plazo para pacientes con diagnóstico confirmado de enfermedad de Pompe (deficiencia de alfa-glucosidasa ácida).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad (reacción anafiláctica) al principio activo o a algunos de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias
Hipersensibilidad / reacciones anafilácticas
Reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas que amenazan la vida, se han observado en pacientes durante la infusión de Myozyme, algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Un pequeño número de pacientes desarrolló choque anafiláctico y/o paro cardíaco durante la infusión de Myozyme requiriendo medidas necesarias de soporte vital.

Las reacciones incluyeron broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, enrojecimiento, dolor torácico, molestias en el pecho, opresión en la garganta, angioedema, edema faríngeo, edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Ante reacciones graves de hipersensibilidad o anafilácticas se debe considerar la interrupción inmediata de Myozyme y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado. Dada la posibilidad de que se produzcan reacciones graves a la infusión, siempre que se administre Myozyme se deberá contar con las medidas necesarias de apoyo médico, incluyendo equipos de reanimación cardiopulmonar especialmente para los pacientes con hipertrofia cardíaca y pacientes con función respiratoria comprometida significativamente.

Reacciones asociadas con la infusión (RAIs)
Se observaron reacciones relacionadas con la infusión en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con Myozyme en dos estudios clínicos de inicio infantil de 52 semanas de duración. En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío, el 28% de los pacientes en el grupo de tratamiento con Myozyme experimentó RAIs. Las RAIs pueden ocurrir en cualquier momento, hasta dentro de un par de horas después de la infusión de Myozyme y son más probables con velocidades de infusión más altas.

La mayoría de las reacciones se evaluaron como leves a moderadas; algunas reacciones fueron graves. Algunos pacientes fueron tratados previamente con agentes antihistamínicos, antipiréticos y/o corticoesteroides. Las reacciones relacionadas con la infusión pueden ocurrir aún después de recibir agentes antipiréticos, antihistamínicos o corticoesteroides.

Si se produce una reacción relacionada con la infusión, independientemente del pretratamiento, los síntomas se podrían mejorar mediante la disminución de la velocidad de infusión, interrupción temporal de la misma y/o administración de agentes antihistamínicos y/o antipiréticos. Ante reacciones graves se debe considerar la interrupción inmediata de Myozyme y se debe comenzar un tratamiento médico adecuado, incluyendo el equipo de reanimación cardiopulmonar, debe estar disponible.

Los pacientes que han sufrido reacciones relacionadas con la infusión se deben tratar con precaución al volver a administrar Myozyme.

Los pacientes con enfermedad de Pompe avanzada pueden presentar una función cardiaca y respiratoria comprometida, lo cual puede predisponer a un mayor riesgo de sufrir complicaciones graves debidas a las reacciones a la infusión. Por lo tanto, estos pacientes deben ser monitoreados de cerca durante la administración de Myozyme.

Precauciones Generales
Los pacientes que padecen enfermedad aguda concomitante al momento de la infusión parecen tener mayor riesgo de desarrollar reacciones relacionadas con la infusión al recibir la infusión de Myozyme. Se debe prestar especial atención al estado clínico del paciente antes de administrar Myozyme.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, la mayoría de los pacientes desarrollaron anticuerpos IgG a Myozyme, generalmente dentro de los 3 meses de tratamiento. Los pacientes con enfermedad de inicio infantil tratados con dosis más altas de Myozyme tienden a desarrollar una respuesta de anticuerpos más robusta y a desarrollar más RAIs. Se recomienda que se monitoree periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. El efecto del desarrollo de anticuerpos sobre la eficacia a largo plazo de Myozyme no se conoce completamente.
Hay una observación y es que algunos pacientes que desarrollan anticuerpos IgG altos y sostenidos, incluyendo a los pacientes negativos para reacción inmunológica cruzada (CRIM) (es decir, pacientes en los que no se detectó proteína endógena GAA mediante análisis Western blot y/o que se predijeron en función al genotipo), pueden experimentar una eficacia clínica reducida al tratamiento con Myozyme. La causa de una pobre respuesta clínica en algunos de estos pacientes se piensa que es multifactorial (ver sección de Inmunomodulación).

Algunos pacientes de inicio infantil y de inicio tardío positivos para IgG en ensayos clínicos que fueron evaluados retrospectivamente para detectar la presencia de anticuerpos inhibidores dieron positivo en la inhibición de la actividad enzimática y / o la absorción en ensayos *in vitro*. Sin embargo, la relevancia clínica de esta inhibición in vitro no está clara.
Un pequeño número de pacientes que fueron evaluados dieron positivo para anticuerpos IgE específicos de Myozyme, algunos de los cuales experimentaron reacciones anafilácticas. La prueba se realizó típicamente para IAR sugestivos de reacciones de hipersensibilidad. Algunos pacientes han sido reexaminados con éxito utilizando tasas más lentas y / o dosis iniciales más bajas y continuaron recibiendo tratamiento con Myozyme bajo estrecha supervisión clínica.

Se han reportado reacciones cutáneas severas y posiblemente reacciones inmunes con Myozyme, incluidas lesiones cutáneas ulcerativas y necrotizantes. La biopsia de piel en un paciente demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA en la lesión. Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes de Pompe tratados con Myozyme y que tenían títulos altos de anticuerpos IgG (≥ 102.400). En estos pacientes, la biopsia renal fue compatible con el depósito del complejo inmune. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos entre pacientes con títulos altos de anticuerpos IgG.

Se debe controlar a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones mediadas por complejos inmunes sistémicos que afecten la piel y otros órganos mientras reciben Myozyme. Si se producen reacciones inmuno-mediadas, se debe considerar la interrupción de la administración de Myozyme y se debe iniciar el

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

tratamiento médico apropiado. Deben considerarse los riesgos y beneficios de volver a administrar Myozyme después de una reacción inmuno-mediada. Algunos pacientes han sido reexaminados con éxito y continuaron recibiendo Myozyme bajo estrecha supervisión clínica.

Inmunomodulación
La información de inmunogenicidad de ensayos clínicos y de la literatura publicada para pacientes CRIM-negativo de inicio infantil (IOPD) sugiere que la administración del régimen de inducción de tolerancia inmune (ITI) administrado a pacientes no tratados con Myozyme (ITI profiláctica) puede ser eficaz para prevenir o reducir el desarrollo de Altos Títulos de Anticuerpos Sostenidos (HSAT), contra Myozyme. La información de un pequeño número de pacientes tratados con HSAT, con o sin actividad inhibitoria, mostraron un limitado efecto al tratamiento. Se observó mejores resultados al tratamiento en pacientes más jóvenes con la enfermedad menos avanzada, que recibieron ITI profiláctica antes del desarrollo de HSAT, lo que sugiere que el inicio temprano de ITI puede dar como resultado mejores resultados clínicos. Los regímenes de ITI pueden necesitar adaptarse a las necesidades individuales del paciente. (ver Sección Estudios Clínicos).

Los pacientes de Pompe tienen un mayor riesgo de infecciones respiratorias debido a los efectos progresivos de la enfermedad en los músculos respiratorios. Los pacientes con Pompe tratados con agentes inmunosupresores pueden tener un riesgo mayor de desarrollar infecciones graves y se recomienda vigilancia. Se han observado infecciones respiratorias fatales y potencialmente mortales en algunos de estos pacientes.

Arritmia cardiaca y muerte súbita durante anestesia general para la colocación de un catéter venoso central
En pacientes que padecen enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardiaca se debe proceder cuidadosamente al administrar anestesia general para la colocación del catéter venoso central o para otros procedimientos quirúrgicos.

Las arritmias cardiacas, incluidas fibrilación ventricular, taquicardia ventricular y bradicardia, que han ocasionado paro cardiaco o muerte, o que han requerido reanimación o desfibrilación cardiaca, se han relacionado con el empleo de anestesia general en pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil con hipertrofia cardiaca.

Falla cardiorrespiratoria aguda
Se observó falla cardiorrespiratoria aguda que requirió intubación y soporte inotrópico, en algunos pacientes con enfermedad de Pompe de inicio infantil con

hipertrofia cardiaca primaria, posiblemente relacionada con la sobrecarga de líquidos durante la administración de Myozyme. (Ver Condiciones especiales de manipulación: reconstitución, dilución y preparación para información sobre los volúmenes de infusión adecuados).

Ensayos de laboratorio útiles para la supervisión de los pacientes
Se sugiere monitorear periódicamente la formación de anticuerpos IgG en estos pacientes. En aquellos pacientes que padecieron reacciones relacionadas con la infusión que sugieren reacciones de hipersensibilidad se podrían también evaluar la formación de anticuerpos IgE a Myozyme.

En aquellos pacientes que presenten una disminución de la mejoría a pesar del tratamiento continuo con Myozyme y en los que se sospeche que la presencia de anticuerpos es parte de la causa, se podrán evaluar la neutralización de la captación y de la actividad enzimática.

Interacciones:

No se han realizado estudios con Myozyme sobre las interacciones con otros fármacos.

Las interacciones con alimentos y bebidas son poco probables.

Incompatibilidades farmacéuticas
Puesto que no se cuenta con estudios de compatibilidad, este producto no se debe mezclar con otros medicamentos.

Ensayos de fármaco/laboratorio
No se especifica ninguno

Reacciones adversas:

Estudios Clínicos
Experiencia con enfermedad de inicio infantil
Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes fueron las reacciones asociadas con la infusión (RAI). Se observaron RAI en aproximadamente 50 % de los pacientes tratados con Myozyme en dos estudios clínicos de enfermedad de Pompe de inicio infantil de 52 semanas de duración. La mayoría de estas reacciones variaron de leves a moderadas. En los estudios clínicos y en el programa de acceso ampliado, las RAI observadas en más de 1 paciente fueron: exantema, rubor, urticaria, pirexia, tos, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, vómitos, taquipnea,

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

agitación, aumento de la presión arterial, cianosis, hipertensión, irritabilidad, palidez, prurito, arcadas, escalofríos, temblores, hipotensión, broncoespasmo, eritema, edema facial, sensación de calor, cefalea, hiperhidrosis, mayor secreción de lágrimas, livedo reticularis, náuseas, edema periorbital, agitación y sibilancias. Se observaron reacciones graves a la infusión en más de 1 paciente, entre otras: pirexia, disminución de la saturación de oxígeno, taquicardia, cianosis e hipotensión.
La mayoría de las RAI, que requirieron intervención, mejoraron con la disminución de la tasa de infusión, la interrupción temporal de la misma y/o la administración de agentes antipiréticos, antihistamínicos o esteroides. Consulte la sección de advertencias: Reacciones asociadas con la infusión (RAIs), para obtener detalle sobre el manejo de RAIs graves.

Experiencia con enfermedad de inicio tardío
Las reacciones adversas más comunes observadas en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 90 pacientes con enfermedad de Pompe de inicio tardío (de 10 a 70 años) fueron reacciones a la infusión. Los pacientes fueron tratados con 20 mg/kg de Myozyme o placebo (al azar en una proporción de 2:1) una vez cada dos semanas durante 78 semanas. RAIs se produjeron en aproximadamente el 28% de los pacientes tratados con Myozyme, comparado con el 23% de los pacientes tratados con placebo. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas y se resolvieron espontáneamente. Las RAIs que fueron notificadas en > 5% de los pacientes tratados con Myozyme incluyeron dolor de cabeza, náuseas, mareos, urticaria, erupciones cutáneas, molestias en el pecho, anafilaxia, vómito, hiperhidrosis, enrojecimiento y aumento de la presión arterial.

Las reacciones adversas graves en 4 pacientes tratados con Myozyme fueron: angioedema, molestias en el pecho, opresión en la garganta, dolor torácico no cardíaco y taquicardia supraventricular. Reacciones en 2 de estos pacientes fueron reacciones anafilácticas mediadas por IgE.

Reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas en al menos dos pacientes (3%) tratados con Myozyme se enumeran en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento considerados como relacionados con el tratamiento, que ocurrieron en al menos el 3% de pacientes tratados con Myozyme® por grupo de tratamiento.

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Sistema de Clasificación de órganos Término preferido	Pacientes en Myozyme® Número de Pacientes[1] n (%)	Pacientes en placebo Número de Pacientes[1] n (%)
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		
Fatiga	**3 (5,0)**	**4 (13,3)**
Molestia en el pecho	**4 (6,7)**	**1 (3,3)**
Inflamación local	**2 (3,3)**	**1 (3,3)**
Pirexia	**2 (3,3)**	**1 (3,3)**
Edema periférico	**2 (3,3)**	**0**
Sensación de calor	**2 (3,3)**	**0**
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Opresión en la garganta	**2 (3,3)**	**0**
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	**5 (8,3)**	**6 (20,0)**
Mareos	**4 (6,7)**	**2 (6,7)**
Parestesia	**2 (3,3)**	**1 (3,3)**
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo		
Urticaria	**5 (8,3)**	**0**
Hiperhidrosis	**5 (8,3)**	**0**
Prurito	**2 (3,3)**	**0**
Erupción Papular	**2 (3,3)**	**0**
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	**5 (8,3)**	**3 (10,0)**
Vómito	**3 (5,0)**	**0**
Diarrea	**2 (3,3)**	**1 (3,3)**
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Contracciones musculares	**4 (6,7)**	**1 (3,3)**
Mialgia	**3 (5,0)**	**1 (3,3)**
Espasmos musculares	**2 (3,3)**	**1 (3,3)**
Trastornos del sistema inmunológico		
Hipersensibilidad	**2 (3,3)**	**0**
Trastornos vasculares		
Rubor	**3 (5,0)**	**0**
Investigaciones		
Aumento de presión arterial	**3 (5,0)**	**0**

Referencia: AGLU02704: pompe\ccds\output\taerelrd.pdf

[1] Los porcentajes se basan en el número total de pacientes tratados en el grupo de estudio. Un paciente que experimenta más de un AE dentro de un término preferido se cuenta una vez dentro de ese término preferido.

Experiencia post-comercialización

Reacciones significativas de hipersensibilidad/reacciones anafilácticas han sido reportadas en pacientes tratados con Myozyme. Algunos pacientes experimentaron reacciones anafilácticas con peligro de muerte, incluyendo choque anafiláctico,

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

algunas de las cuales fueron mediadas por IgE. Las reacciones, por lo general, se produjeron poco después del inicio de la infusión. Los pacientes presentaron una constelación de signos y síntomas, principalmente de naturaleza respiratoria, cardiovascular, edema y/o cutánea. Las reacciones incluyen broncoespasmo, sibilancias, paro respiratorio, dificultad respiratoria, apnea, estridor, disnea, disminución de la saturación de oxígeno, paro cardíaco, hipotensión, bradicardia, taquicardia, cianosis, vasoconstricción, enrojecimiento, dolor en el pecho, molestias en el pecho, opresión de garganta, angioedema, edema faríngeo, edema facial, edema periférico, urticaria y erupción cutánea.

Estas reacciones fueron controladas generalmente, con la interrupción temporal y/o la interrupción de la infusión y la administración de antihistamínicos, corticosteroides, líquidos intravenosos y/o oxígeno, cuando esté clínicamente indicado. En algunos casos de reacción anafiláctica y paro cardíaco, epinefrina y/o resucitación cardiopulmonar fueron también administrados. La mayoría de los pacientes continuaron recibiendo tratamiento con Myozyme, algunos bajo una supervisión clínica estrecha. La detección temprana de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas pueden ayudar en el manejo eficaz de los pacientes y para prevenir posibles resultados significativos e irreversibles. Además de las reacciones a la infusión de los ensayos clínicos y del programa de acceso expandido, las siguientes reacciones a la infusión se han comunicado de fuentes mundiales, posterior a la aprobación para comercialización, incluidos los programas clínicos en curso: conjuntivitis, edema local o periférico, dolor abdominal, artralgia, síncope y somnolencia. Otras reacciones adversas al medicamento incluyeron proteinuria y síndrome nefrótico en pacientes con títulos altos de anticuerpos IgG (≥ 102,400).

Se han observado reacciones recurrentes que consisten en una enfermedad similar a la gripe o una combinación de eventos como fiebre, escalofríos, mialgia, artralgia, dolor o fatiga que ocurren después de la finalización de las infusiones y que generalmente duran unos días en algunos pacientes tratados con Myozyme. La mayoría de los pacientes fueron reexpuestos con éxito con Myozyme utilizando dosis más bajas y / o pretratamiento con medicamentos antiinflamatorios y / o corticosteroides y continuaron recibiendo tratamiento bajo estrecha supervisión clínica.

Se han reportado con el tratamiento de Myozyme reacciones cutáneas graves y, posiblemente, reacciones inmunomediadas incluyendo lesiones ulcerosas y necrotizantes de piel. En un paciente se demostró la deposición de anticuerpos anti-rhGAA mediante una biopsia de piel.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Se observó síndrome nefrótico en algunos pacientes de Pompe tratados con Myozyme y que tenían títulos altos de anticuerpos IgG (≥ 102.400). En estos pacientes, la biopsia renal fue consistente con el depósito del complejo inmune. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda realizar análisis de orina periódicos entre pacientes con títulos altos de anticuerpos IgG.

Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de reacciones sistémicas mediadas por el complejo inmunitario que involucren piel y otros órganos durante la administración de Myozyme. Si ocurrieran reacciones mediadas por el sistema inmunitario, debiera considerarse la interrupción de la administración de Myozyme, e iniciar un tratamiento médico adecuado. Los riesgos y beneficios de la re-administración de Myozyme, a raíz de una reacción inmuno-mediada, deben ser considerados. Algunos pacientes han sido exitosamente reexpuestos y siguieron recibiendo Myozyme bajo una supervisión clínica estrecha.

SOBREDOSIS
En los estudios clínicos los pacientes recibieron dosis de hasta 40 mg/kg de peso corporal. Es más probable que ocurran reacciones asociadas a la perfusión con dosis o tasas de infusión más altas que las recomendadas (ver Advertencias/Precauciones).

Poblaciones especiales:
Pacientes pediátricos
La seguridad y la eficacia de la alglucosidasa alfa, se han evaluado en pacientes con edades que van desde la infancia hasta la edad adulta.

Pacientes de edad avanzada
Los estudios clínicos realizados hasta la fecha no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o mayores para evaluar la seguridad y eficacia de Myozyme en esta población.

Fertilidad, embarazo y lactancia:
Embarazo
La cantidad limitada de datos de los informes posteriores a la comercialización y los informes de casos publicados con el uso de Myozyme en mujeres embarazadas no han identificado un riesgo de aborto espontáneo asociado con Myozyme o resultados maternos o fetales adversos. Ha habido informes de hernia diafragmática, comunicación interauricular y tronco arterioso persistentes en la experiencia posterior a la comercialización; sin embargo, se desconoce la relación de Myozyme con estos eventos. Se desconoce el riesgo de defectos congénitos importantes y

www.invima.gov.co | @Invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

aborto espontáneo en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

La continuación del tratamiento de la enfermedad de Pompe durante el embarazo debe ser individualizada para la mujer embarazada. La enfermedad de Pompe no tratada puede empeorar los síntomas de la enfermedad en mujeres embarazadas

Se realizaron estudios de reproducción en ratones y conejos gestantes utilizando dosis de hasta 40 mg/kg/ día (aproximadamente 2 veces la dosis cada dos semanas, recomendada para seres humanos de acuerdo con el área de superficie corporal). Dicho estudio no reveló ninguna evidencia de pérdida de la fertilidad o de toxicidad para el desarrollo embriofetal debido a Myozyme. En un estudio definitivo embriofetal en conejo, se observaron unos pocos casos de aborto y parto prematuro (4,3% y 3,2% de incidencia total, respectivamente).

Trabajo de parto y alumbramiento
No se especifica ninguno.
Lactancia
Myozyme puede excretarse en la leche materna. Sin embargo, no hay riesgos identificados con el uso en el lactante. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido a Myozyme o a la afección materna subyacente.

Una mujer lactante puede considerar interrumpir la lactancia, extraer y desechar la leche materna durante la administración de Myozyme y durante las 24 horas posteriores, para minimizar la exposición al fármaco de un bebé lactante.

Fertilidad
La cantidad limitada de datos de estudios clínicos, informes posteriores a la comercialización e informes de casos publicados con el uso de Myozyme en pacientes masculinos y femeninos no ha identificado un riesgo asociado con Myozyme en la fertilidad y el rendimiento reproductivo.

Los datos preclínicos no mostraron ningún efecto sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad de conducir máquinas:
Efectos sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias pesadas No se han realizado estudios con Myozyme sobre la capacidad para conducir y manejar maquinarias.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
Se recomienda una posología de Myozyme de 20 mg/kg de peso corporal cada 2 semanas administrada en forma de infusión intravenosa.

Las infusiones se deben administrar de modo incremental. Se recomienda comenzar la infusión a una velocidad inicial de 1 mg/kg/hora y aumentarla gradualmente en 2 mg/kg/hora cada 30 minutos hasta alcanzar una velocidad máxima de 7 mg/kg/hora, si no se observan indicios de reacciones relacionadas con la infusión. La tasa de infusión se puede disminuir y/o interrumpir la administración temporalmente en caso de que se presenten reacciones a la misma.

La inocuidad y eficacia de Myozyme han sido evaluadas en pacientes con edades que van desde la infancia hasta la edad adulta.

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha no incluyen un número suficiente de sujetos mayores de 65 años con el fin de evaluar la seguridad y eficacia de Myozyme en esta población.

Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 8.2.7.0.N100. Se acepta para el déficit de alglucosidasa alfa ácida.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgos (PGR) este se relacionará y detallarán en el acto administrativo.

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

3.6.5 FLEXBUMIN® 20%

Expediente : 19968918
Radicado : 20251015360

Fecha : 24/01/2025
Interesado : TAKEDA COLOMBIA S.A.S.

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contienen 20 g de albúmina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
INDICACIONES Y USO

FLEXBUMIN 20% [albúmina humana] está indicado para hipovolemia, hipoalbuminemia, quemaduras, síndrome de dificultad respiratoria, dificultad respiratoria aguda, nefrosis, antes o después de cirugía de derivación cardiopulmonar, enfermedad hemolítica neonatal.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de cambios normativos en el registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP Versión V2 con fecha de revisión Julio 2020 allegado mediante radicado 20251015360

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada mediante Radicado 20251015360, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita actualización evaluación farmacológica por cambio normativo para albúmina (Flexbumin®) 20 g solución inyectable; asimismo, aprobación de inserto y la información para prescribir Versión V2 con fecha de revisión Julio 2020 allegados mediante Radicado 20251015360, en la indicación *"FLEXBUMIN 20% [albúmina humana] está indicado para hipovolemia, hipoalbuminemia, quemaduras, síndrome de dificultad respiratoria, dificultad respiratoria aguda, nefrosis, antes o después de cirugía de derivación cardiopulmonar, enfermedad hemolítica neonatal".*

La Sala considera que no han surgido recientemente nuevas señales de seguridad, por lo que recomienda aprobar la evaluación farmacológica del producto de la referencia con la siguiente información:

Composición: Cada 100 mL de solución inyectable contienen 20 g de albúmina.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:
INDICACIONES Y USO

FLEXBUMIN 20% [albúmina humana] está indicado para hipovolemia, hipoalbuminemia, quemaduras, síndrome de dificultad respiratoria, dificultad respiratoria aguda, nefrosis, antes o después de cirugía de derivación cardiopulmonar, enfermedad hemolítica neonatal.

Dosificación y Grupo etario:
DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Únicamente para uso intravenoso.

Dosis
La dosis requerida depende del peso corporal del paciente, la gravedad de la lesión/enfermedad y de las pérdidas continuadas de líquidos y proteínas. La concentración,la dosis y la velocidad de infusión deben ajustarse a las necesidades individuales del paciente. Deberá usarse la adecuación del volumen de sangre circulante, no los niveles plasmáticos de albúmina, para determinar la dosis requerida. Consulte la Tabla 1 para obtener la dosis recomendada.

No debe excederse de 2 g de albúmina por kg de peso corporal para la dosis diaria. No debe excederse de 1 mL/min para pacientes con volumen normal de sangre. La administración más rápida puede causar una sobrecarga circulatoria y edema pulmonar.

Tabla 1: Dosis recomendada

Indicación	Dosis
Choque hipovolémico	Bebés y niños pequeños: 3 a 6 mL por kg de peso corporal. Niños mayores y adultos: Dosis inicial de 150 a 250 mL. Repita después de 15 a 30 minutos si la respuesta no es la adecuada.
Hipoalbuminemia	Calcular el compartimento corporal de albúmina en 80 a 100 mL por kg de peso corporal. No superar la dosis diaria de 2 g de albúmina por kg de peso corporal.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Quemaduras	**No se ha establecido el régimen terapéutico óptimo de la administración de soluciones coloides y cristaloides después de quemaduras extensas. Cuando se administra Flexbumin 20% después de las primeras 24 horas de ocurrida la quemadura, se debe determinar la dosis de acuerdo con el estado del paciente y la respuesta al tratamiento.**
Enfermedad hemolítica del recién nacido	**1 g por kilogramo de peso corporal antes o durante la exanguinotransfusión.[12]**

Hipovolemia
La reversión de la hipovolemia depende en gran medida de su capacidad de extraer líquido intersticial hacia la circulación. Es más eficaz en pacientes que están bien hidratado. Deben utilizarse soluciones de proteína al 5% o diluir albúmina al 20% con soluciones cristaloides en ausencia de hidratación adecuada o excesiva.

Hipoalbuminemia
Si el déficit de albúmina es el resultado de la excesiva pérdida de proteínas, el efecto del FLEXBUMIN 20% será temporal a menos que se revierta el trastorno subyacente.

<u>Administración</u>

- **Inspeccione visualmente el producto farmacéutico parenteral en busca de material particulado y cambios de coloración antes de la administración. FLEXBUMIN 20% es una solución transparente o ligeramente opalescente que puede tener un tinte verdoso o variar de un color pálido a un color ámbar. No use la solución a menos que esté libre de partículas o si está turbia.**
- **Revise el recipiente para detectar fugas diminutas antes del uso apretando la bolsa firmemente. Si se detectan fugas, se debe desechar la solución.**
- **No utilice la bolsa si el protector de la punta está dañado, desconectado o ausente.**
- **No diluya con agua estéril para inyección. Los diluyentes aceptables incluyen cloruro de sodio al 0,9% o dextrosa en agua al 5%. [Véase Advertencias y precauciones.**
- **No mezcle ni adicione a con otros medicamentos, incluidos sangre y sus componentes, hidrolizados de proteínas o soluciones que contengan alcohol. No adicione medicación complementaria.**
- **Administre dentro de las 4 horas siguientes a la penetración del recipiente.**
- **Monitoree los parámetros hemodinámicos de los pacientes que reciben FLEXBUMIN 20% y controle el riesgo de hipervolemia y sobrecarga cardiovascular.**

- **Anote el nombre y número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el producto.**
- **Deseche la porción no utilizada.**

Precaución: No utilice recipientes de plástico en conexiones en serie. Dicho uso podría dar lugar a embolismo aéreo debido al aire residual que se extrae del recipiente primario antes de que se termine la administración de líquido del recipiente secundario.

1. **Suspenda el recipiente del ojal de soporte.**
2. **Retire el plástico protector del puerto de salida en la parte inferior del recipiente.**
3. **Fije el conjunto de administración. Consulte las instrucciones completas que acompañan al equipo de administración.**

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de reacción de hipersensibilidad a las preparaciones de albúmina o a cualquiera de los excipientes (N- acetiltriptofano y caprilato de sodio). Las reacciones han incluido choque anafiláctico, reacción anafiláctica, o reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

Pacientes con anemia grave o insuficiencia cardiaca con volumen intravascular normal o aumentado.

Precauciones y advertencias:

<u>Reacciones de hipersensibilidad</u>
Se han observado reacciones de hipersensibilidad (incluidas reacciones anafilácticas). Interrumpa la administración de inmediato si sospecha una reacción de hipersensibilidad (incluidas las reacciones de tipo anafiláctico). En caso de choque, instaure el tratamiento médico estándar para el choque.
<u>Hipervolemia/hemodilución</u>
En situaciones en las cuales pueden presentarse hipervolemia y/o hemodilución ajuste la dosis y la velocidad de infusión al estado del volumen del paciente. Monitoree los parámetros de hematología y coagulación cuando reemplace volúmenes comparativamente grandes. Asegure la adecuada sustitución de otros constituyentes de la sangre (factores de coagulación, plaquetas y eritrocitos). Monitoree el estado de los electrolitos para mantener el equilibrio electrolítico.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Interrumpa la administración ante los primeros signos clínicos de sobrecarga cardiovascular (p.ej., dolor de cabeza, disnea, distensión venosa yugular, estertores y elevaciones anormales de la presión sanguínea sistémica o venosa central).

Las condiciones que suponen un aumento del riesgo de hipervolemia y/o hemodilución incluyen, pero sin limitaciones:

- **Insuficiencia cardiaca**
- **Hipertensión**
- **Várices esofágicas**
- **Edema pulmonar**
- **Diátesis hemorrágica**
- **Anemia grave**
- **Insuficiencia renal**

<u>Hemodinamia</u>
Monitoree estrechamente los parámetros hemodinámicos después de administrar FLEXBUMIN 20% en busca de insuficiencia cardiaca o respiratoria, insuficiencia renal, o aumento de la presión intracraneal.

<u>Presión arterial</u>
Monitoree la presión arterial en pacientes con traumas y en pacientes en postoperatorio reanimados con FLEXBUMIN 20% para detectar un resangrado secundario a la disrupción del coágulo.

<u>Hemólisis</u>
No diluya FLEXBUMIN 20% con agua estéril para inyección, ya que esto puede causar hemólisis en los receptores. Existe un riesgo de hemólisis e insuficiencia renal aguda potencialmente mortales por el uso de agua estéril para inyección como diluyente para la albúmina (humana), en concentraciones de 20% o superiores.

<u>Transmisión de agentes infecciosos</u>
FLEXBUMIN 20% es un derivado de la sangre humana. Con base en un efectivo tamizaje de los donantes y los procesos de manufactura del producto, conlleva un riesgo muy remoto de transmisión de enfermedades virales y de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob (vCJD). Existe un riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), pero si realmente existe ese riesgo, el riesgo de transmisión también se consideraría extremadamente remoto. Nunca se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales, CJD o vCJD, para la albúmina con licencia.

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas más serias son reacciones de hipersensibilidad (incluida la reacción anafiláctica) y edema pulmonar.

<u>Experiencia en ensayos clínicos</u>

No se han realizado estudios clínicos iniciados por el patrocinador con FLEXBUMIN 20%.

<u>Experiencia posterior a la comercialización</u>

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la fase posterior a la aprobación del uso de FLEXBUMIN 20%. Dado que estas reacciones son informadas voluntariamente desde una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las siguientes reacciones adversas han sido informadas en el uso de FLEXBUMIN 20% posterior a la aprobación:

- **Trastornos del sistema inmunológico: Choque anafiláctico, reacción anafiláctica, reacciones alérgicas o de hipersensibilidad**
- **Trastornos del sistema nervioso: Cefalea, disgeusia**
- **Trastornos cardiacos: Infarto de miocardio, fibrilación auricular, taquicardia**
- **Trastornos vasculares: Hipotensión, enrojecimiento facial**
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: Edema pulmonar, disnea**
- **Trastornos gastrointestinales: Vómito, náuseas**
- **Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Urticaria, erupción cutánea, prurito**
- **Trastornos generales y problemas del sitio de administración: Pirexia, escalofríos**

Fertilidad, embarazo y lactancia
USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

<u>Embarazo</u>
Resumen de los riesgos
No se dispone de datos en seres humanos u otros animales que indiquen la presencia o ausencia de riesgos asociados al medicamento. Es desconocido si FLEXBUMIN 20% puede causar daños al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar a la capacidad reproductora.

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Lactancia
Resumen de los riesgos
No se dispone de datos en seres humanos u otros animales que indiquen la presencia o ausencia de riesgos asociados al medicamento. Es desconocido si FLEXBUMIN 20% se excreta por la leche humana.

Uso pediátrico
La seguridad de las soluciones de albúmina se ha demostrado en los niños siempre que la dosis sea la adecuada para el peso corporal; sin embargo, la seguridad de FLEXBUMIN 20% no ha sido evaluada en estudios pediátricos realizados por el patrocinador.

Uso geriátrico
No hay datos en seres humanos u otros animales.

Sobredosis
SOBREDOSIFICACIÓN

Puede presentarse hipervolemia si la dosis y velocidad de infusión son demasiado altas.

Vía de administración: Intravenosa.
Condición de venta: Venta con fórmula médica.

Norma Farmacológica: 17.5.0.0.N10

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir Versión V2 con fecha de revisión Julio 2020 allegados mediante Radicado 20251015360.

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 3.1 del producto FLEXBUMIN 20% se considera que:

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

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

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

3.6.1.8 GARDASIL® VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VHP TIPOS 6. 11. 16 .18

Expediente : 19972109
Radicado : 20251033385 / 20251041972
Fecha : 12/02/2025
Interesado : MERCK SHARP & DOHME COLOMBIA S.A.S

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

- 20 mcg de L1 del virus del papiloma Humano Tipo 6
- 40 mcg de L1 del virus del papiloma Humano Tipo 11
- 40 mcg de L1 del virus del papiloma Humano Tipo 16
- 20 mcg de L1 del virus del papiloma Humano Tipo 18

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

GARDASIL® es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales, e infecciones causadas por el Virus de Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL® está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH de los tipos 16 y 18.

- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH de los tipos 6 y 11.

Y para las infecciones y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos VPH 6, 11, 16 y 18:

- Neoplasia intraepitelial Cervical (NIC) grado 2/3 y Adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
- Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 1
- Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
- Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
- NIV grado 1 y NIVa grado 1
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3.

GARDASIL® está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones e infecciones en genitales externos y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) incluidos en la vacuna:

- Cáncer anal causado por VPH tipo 16 y 18
- Verrugas genitales (Condiloma acuminado) causados por VPH de los tipos 6 y 11
- Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18.
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) Grados 1, 2 y 3

El uso de GARDASIL® debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia con fines de cambios normativos en el registro sanitario:

- Evaluación farmacológica
- Inserto e IPP versión 072024 allegado mediante radicado 20241273902

CONCEPTO: Revisada la información allegada, la Sala Especializada de Medicamentos y Productos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que mediante Radicado 20251033385 / 20251041972 el interesado solicita evaluación farmacológica dentro del proceso de modificación por cambios normativos en medicamentos biológicos para la vacuna recombinante tetravalente contra el VPH tipos 6. 11. 16 .18 (Gardasil®) y aprobación de inserto y la información para prescribir versión 072024 allegado mediante Radicado 20241273902

Incluye la información completa del desarrollo del producto que tiene en el mercado internacional desde 2006, se afirma que está aprobada en 126 países del mundo que en cubren la mayoría de los países se referencia (FDA, EMA, europeos, sur América).

(Alemania, Arabia Saudí, Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, Dinamarca, España).

La primera autorización de comercialización fue por FDA el 8 de junio de 2006. Se han cientos de millones de unidades de la misma a nivel mundial.

Incluyen datos de PSUR 01/12/2023 – 31/05/2024 en que se muestra que se han comercializado más de 200 millones de dosis en el mundo y no hay reportes que muestren alertas que indique posibles cambios en el balance del producto.

Por lo anterior, la Sala recomienda aprobar el producto de la referencia con la siguiente información así:

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

- **20 mcg de L1 del virus del papiloma Humano Tipo 6**
- **40 mcg de L1 del virus del papiloma Humano Tipo 11**
- **40 mcg de L1 del virus del papiloma Humano Tipo 16**
- **20 mcg de L1 del virus del papiloma Humano Tipo 18**

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

GARDASIL® es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales, e infecciones causadas por el Virus de Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL® está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:

- **Cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal y anal causado por VPH de los tipos 16 y 18.**
- **Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH de los tipos 6 y 11.**

Y para las infecciones y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos VPH 6, 11, 16 y 18:

- **Neoplasia intraepitelial Cervical (NIC) grado 2/3 y Adenocarcinoma cervical in situ (AIS)**
- **Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 1**

- **Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grado 2 y grado 3**
- **Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3**
- **NIV grado 1 y NIVa grado 1**
- **Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2 y 3.**

GARDASIL® está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones e infecciones en genitales externos y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) incluidos en la vacuna:

- **Cáncer anal causado por VPH tipo 16 y 18**
- **Verrugas genitales (Condiloma acuminado) causados por VPH de los tipos 6 y 11**
- **Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18.**
- **Neoplasia intraepitelial anal (NIA) Grados 1, 2 y 3**

El uso de GARDASIL® debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Dosificación y Grupo etario:
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Individuos de 9 a 13 años (inclusive)

Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis (0,5 ml a los 0, 6 meses).

Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

Como alternativa, Gardasil puede ser administrado siguiendo una pauta de tres dosis (0,5 ml a los 0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

Individuos de 14 años en adelante

Gardasil se debe administrar según una pauta de 3 dosis (0,5 ml a los 0, 2, 6 meses).

La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

El uso de Gardasil se debe basar en las recomendaciones oficiales.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gardasil en niños menores de 9 años. No se dispone de datos.

Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil completen el régimen de vacunación con Gardasil.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

Población geriátrica
No se han evaluado la seguridad y la eficacia de GARDASIL® en adultos mayores de 45 años.

Método de administración:
GARDASIL® se debe administrar por vía intramuscular en la región deltoidea del brazo o en el área anterolateral superior del muslo. GARDASIL® no se debe inyectar de forma intravascular. No se han estudiado la administración subcutánea ni intradérmica. Estos métodos de administración no son recomendados. La jeringa prellenada es sólo para un único uso y no se debe utilizar para más de un individuo. Para viales de uso único se deben utilizar una jeringa y una aguja estériles de forma separada para cada individuo. La vacuna se debe usar tal cual se suministra; no es necesario dilución ni reconstitución. debe usar la dosis recomendada total de la vacuna. Es necesario agitar bien inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.

Después de agitar bien, GARDASIL® es un líquido blanco y turbio. Los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar visualmente buscando materia particulada o decoloración antes de su administración. Deseche el producto si hay partículas presentes o si aparece decoloración.

Contraindicaciones:

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna.
Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL® no deben recibir más dosis de GARDASIL®.

Precauciones y advertencias:

General
Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con GARDASIL® puede no resultar en protección en todos los receptores de la vacuna. Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones activas en genitales externos; cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, o anal; NIC, NIV, NIVa o NIA. Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH, por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual. Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna. Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayos), algunas veces asociado a caídas. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos involuntarios en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna. (Ver Efectos colaterales, Reportes Post-comercialización). La decisión de administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con respuesta inmune deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa. Esta vacuna se debe administrar con precaución a los individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación debido a que puede ocurrir una hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

Si bien algunos pacientes posteriores a recibir la vacuna han presentado Síndrome de dolor regional complejo, no se ha comprobado o descartado que tienen una relación causal.

Interacciones:

Los resultados de estudios clínicos indican que GARDASIL® se puede administrar de forma concomitante (en un sitio de inyección separado) con HBVAX II (vacuna de hepatitis B (recombinante)), Menactra [Vacuna Antimeningocóccica polisacárida (Grupos A, C, Y y W-135). onjugada con Toxoide Diftérico], Adacel [Vacuna adsorbida de Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y antitosferina acelular (Tdap)], y Repevax [Vacuna contra Difteria, Tétanos,Tosferina (componente acelular) y Poliomielitis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido)]

Uso con Medicamentos Comunes
En estudios clínicos para niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 11.9%, 9.5%, 6.9% y 4.3% de ellas usaron analgésicos, fármacos antinflamatorios, antibióticos y vitaminas, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años), 30.6%, 20.2%, 11.6%, y 7.5% de ellas usaron analgésicos, fármacos antinflamatorios, antibióticos, y vitaminas, respectivamente. En cambio, en un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 10.3%, 7.8%, 6.8%, 3.4% y 2.6% de los individuos usaron analgésicos, fármacos antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos, y vitaminas, respectivamente. No hubo impacto en la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna por el uso de estos medicamentos.

Uso con Anticonceptivos Hormonales
En estudios clínicos, el 50.2% de mujeres (de 16 a 45 años) que recibieron GARDASIL® usaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunes a GARDASIL®.

Uso con Esteroides
En estudios clínicos de niñas y mujeres (de 16 a 26 años), 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56), y 1.0% (n = 89) de las mujeres usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años), 1.4% (n = 27) usaron corticosteroides de uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (con edades entre 16 y 26 años), 1.0% (n=21) utilizaron corticosteroides de uso sistémico. Los corticosteroides para todos los individuos fueron administrados cerca del tiempo de la administración de una dosis de GARDASIL®. Estos medicamentos no parecieron afectar las respuestas inmunes a GARDASIL®. Muy pocos individuos en los estudios clínicos estaban tomando esteroides, y se presume que la cantidad de inmunosupresión fue baja.

Uso con Inmunosupresores Sistémicos No hay información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con GARDASIL®. Puede que los individuos que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas

de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) no respondan de forma óptima a la inmunización activa.

Uso con Inmunosupresores Sistémicos
No hay información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con GARDASIL®. Puede que los individuos que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) no respondan de forma óptima a la inmunización activa.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia:

Embarazo: Estudios en Ratas Hembra los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. GARDASIL® indujo una respuesta de anticuerpos específica contra los tipos 6, 11, 16, y 18 de VPH en ratas embarazadas después de una o múltiples inyecciones intramusculares. Se transfirieron anticuerpos contra los 4 tipos de VPH a la descendencia durante la gestación y posiblemente durante la lactancia.

Sin embargo, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, se debe evitar el embarazo durante el esquema de vacunación para GARDASIL®. En estudios clínicos, las mujeres se sometieron a la prueba de embarazo en orina antes de la administración de cada dosis de GARDASIL®. Las mujeres que estaban embarazadas antes de terminar el esquema de 3 dosis de GARDASIL® recibieron instrucciones de postergar la terminación de su esquema de vacunación hasta el término del embarazo. Dichos regímenes no estándares resultaron en respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, y anti-VPH 18 posteriores a la Dosis 3 que fueron comparables con aquellas observadas en mujeres que recibieron un régimen de vacunación estándar a los 0, 2, y 6 meses. Durante los estudios clínicos, 3,819 mujeres (vacuna N= 1,894 vs. placebo N= 1,925) reportaron al menos un embarazo. Las proporciones generales de embarazos que resultaron en un desenlace adverso definido como los números combinados de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y casos de anormalidades congénitas con respecto al número total de desenlaces de embarazo para los cuales se conoció el resultado (y excluyendo terminaciones electivas), fueron 22.6% (446/1973) en individuos que recibieron GARDASIL® y 23.1% (460/1,994) en individuos que recibieron placebo.

Lactancia:

www.invima.gov.co | @Invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos inducidos por la vacuna son excretados en la leche materna. GARDASIL® se puede administrar a mujeres lactantes. Se administró GARDASIL® o placebo a un total de 1,133 mujeres que estaban amamantando en cualquier momento durante los estudios clínicos Fase III relevantes. En estos estudios, las tasas de eventos adversos en la madre y el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación. Asimismo, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres lactantes y las mujeres que no amamantaron durante la administración de la vacuna.

GARDASIL® se puede administrar a mujeres lactantes.
Se administró GARDASIL® o placebo a un total de 1,133 mujeres que estaban amamantando en cualquier momento durante los estudios clínicos Fase III relevantes. En estos estudios, las tasas de eventos adversos en la madre y el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación. Asimismo, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres lactantes y las mujeres que no amamantaron durante la administración de la vacuna.

Reacciones adversas:

<u>Resumen de reacciones adversas y perfil de seguridad:</u>
En 7 estudios clínicos (6 controlados con placebo), se administró a los individuos GARDASIL® o placebo el día del reclutamiento y aproximadamente a los 2 y 6 meses después. GARDASIL® demostró un perfil de seguridad favorable cuando se comparó con placebo (que contenía o no aluminio). Pocos individuos (0.2%) descontinuaron debido a eventos adversos. En todos los estudios clínicos excepto uno, se evaluó la seguridad utilizando vigilancia asistida por tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés para Vaccination report card) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando la vigilancia asistida por VRC incluyeron 10,088 individuos (6,995 niñas y mujeres entre 9 y 45 años y 3,093 niños y hombres entre 9 y 26 años en el reclutamiento) que recibieron GARDASIL® y 7,995 individuos que recibieron placebo.

Se observaron los siguientes eventos adversos relacionados a la vacuna entre los receptores de GARDASIL® a una frecuencia de al menos 1.0% y también a una frecuencia mayor que lo observado entre los receptores de placebo, se listan de acuerdo con la frecuencia y clasificación de sistemas y de órganos. La clasificación de frecuencia es como sigue: Muy común (≥1/10); Común (≥1/100, <1/10); Poco Común (≥1/1,000, <1/100); Raro (≥1/10,000, <1/1,000); Muy Raro (<1/10,000)

Experiencias Adversas Clínicas Relacionadas a la vacuna en Niñas y Mujeres de 9-45 años

- **Trastornos del sistema nervioso**
  - **Muy común: cefalea**
  - **Común: mareos**
- **Trastornos gastrointestinales**
  - **Común: nausea**
- **Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo**
  - **Común: dolor en extremidad**
- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**
  - **Muy Común: pirexia**

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron a una mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL® comparado con el grupo adyuvante que contiene sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o el grupo de placebo de solución salina. Muy común: eritema, dolor, e hinchazón. Común: prurito y hematoma. La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de leves a moderadas. Así mismo, el broncoespasmo fue muy raramente reportado como un evento adverso grave.

Eventos adversos clínicos relacionados con la vacuna en Niños y Hombres de 9 – 26 años

- **Trastornos del sistema nervioso**
  - **Común: Cefalea**
- **Trastornos generales y condiciones del sitio de administración**
  - **Comunes: Pirexia**

Las siguientes reacciones en el sitio de inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL® comparados con los grupos que contenía el adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o el grupo de placebo con solución salina. Muy Común: eritema, dolor e hinchazón.

La siguiente reacción en el sitio de inyección ocurrió con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL® comparados con el grupo del adyuvante que contenía sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo o el placebo. Común: Hematoma.

La mayoría de las reacciones en el sitio de inyección fueron de leves a moderadas.

Vía de administración: Intramuscular

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica 18.1.1.0.N20.

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 1.1 del producto GARDASIL®VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VPH TIPOS 6,11,16,18 se considera que:

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

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

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

Siendo las 16:00 del día 06 de octubre de 2026, 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

www.invima.gov.co | @invimacolombia | Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá

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

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

MANUEL JAVIER TORRES SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

GLORIA CECILIA PEÑUELA SÁNCHEZ
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

WILLIAM SAZA LONDOÑO
Miembro SEMPB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario SEMPB
Sesión Virtual

ENRIQUE ALEJANDRO ROBAYO DUARTE
Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos
Sesión Virtual

www.invima.gov.co | @invimacolombia Invima Colombia | Línea anticorrupción: (601) 242 5040 denunciasanticorrupcion@invima.gov.co
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 # 64 - 28 - Administrativo: Cra 10 # 64 - 60 PBX: (601) 242 5000 - Bogotá