



COMISIÓN REVISORA

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

ACTA No. 01 DE 2022 Sexta parte

**SESIÓN EXTRAORDINARIA 24 DE JUNIO DE 2022
SESIÓN EXTRAORDINARIA 23, 24 Y 25 DE AGOSTO DE 2022**

ORDEN DEL DÍA

- 1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM**
- 2. REVISIÓN DEL ACTA ANTERIOR**
- 3. TEMAS A TRATAR**
 - 3.1. MOLÉCULAS NUEVAS**
 - 3.1.1. Medicamentos síntesis**
 - 3.1.2. Medicamentos biológicos**
 - 3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES**
 - 3.4.2. Medicamentos de biológicos**
 - 3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACION DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS**
 - 3.8. ACLARACIONES**

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

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

Dr. Jesualdo Fuentes González
Dr. Manuel José Martínez Orozco
Dr. Mario Francisco Guerrero Pabón
Dr. Fabio Ancizar Aristizábal Gutiérrez

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Dr. José Gilberto Orozco Díaz
Dr. Kervis Asid Rodríguez Villanueva
Dr. Kenny Cristian Díaz Bayona
Dr. Edwin Leonardo Lopez Ortega
Dr. Guillermo José Pérez Blanco

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 PAXLOVID

Expediente : 20229960
Radicado : 20221115576
Fecha : 14/06/2022
Interesado : Pfizer Inc.
Tipo de Trámite: ASUE

Composición:

Cada tableta recubierta de color rosado de nirmatrelvir contiene 150 mg de nirmatrelvir.
Cada tableta recubierta de color blanco contiene 100 mg de ritonavir.

Forma farmacéutica:

Nirmatrelvir

Tableta recubierta.

Rosada, ovalada, con una dimensión de aproximadamente 17,6 mm de longitud y 8,6 mm de ancho marcados con "PFE" en una cara y "3CL" en la otra.

Ritonavir

Tableta recubierta.

Tabletas recubiertas blancas o blanquecinas con forma de cápsula, con una dimensión de aproximadamente 17,1 mm de longitud y 9,1 mm de ancho, marcados con "H" en una cara y "R9" en la otra.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Indicaciones:

Paxlovid está indicado para el tratamiento de la COVID-19 en adultos que no requieren oxígeno suplementario y que tienen alto riesgo de progresión a COVID -19 severo-grave.

Contraindicaciones:

Paxlovid está contraindicado en pacientes:

- con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas a sus principios activos (nirmatrelvir/ritonavir) o cualquier excipiente del producto incluido en la sección 6.1.
- con insuficiencia hepática grave.
- con insuficiencia renal grave.

Paxlovid también está contraindicado con medicamentos que son altamente dependientes de CYP3A para su aclaramiento y cuyas concentraciones elevadas se relacionan con reacciones graves y/o potencialmente mortales.

Paxlovid también está contraindicado con medicamentos que son inductores potentes CYP3A generando una reducción significativa de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir que pueden estar asociadas con la pérdida potencial del efecto antiviral y posible resistencia.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir

Clase terapéutica	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
Interacciones que dan lugar a un aumento de las concentraciones del medicamento administrado de forma concomitante ya que Paxlovid inhibe su metabolismo por la vía CYP3A4		
Antagonista del receptor adrenérgico alfa 1	Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede producir hipotensión grave.
Analgésicos	Petidina, Piroxicam, Propoxifeno	El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno puede dar lugar a depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas.
Antianginosos	Ranolazina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas de ranolazina pueden dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales.
Antineoplásicos	Neratinib	El aumento de las concentraciones plasmáticas de neratinib puede incrementar el potencial de reacciones graves y/o potencialmente mortales, incluida hepatotoxicidad.
	Venetoclax	El aumento de las concentraciones plasmáticas de venetoclax puede incrementar el riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio de la dosis y durante la fase de titulación de la dosis.
Antiarrítmicos	Amiodarona, Bepridil, Dronedarona, Encainida, Flecainida, Propafenona, Quinidina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente elevadas de amiodarona, bepridil, dronedarona, encainida, flecainida, propafenona y quinidina pueden dar lugar a arritmias u otras reacciones adversas graves.
Antibiótico	Ácido fusídico	Aumenta las concentraciones plasmáticas de ácido fusídico y ritonavir.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir

Clase terapéutica	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
Medicamentos para la gota	Colchicina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de colchicina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Antihistamínicos	Astemizol, Terfenadina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de astemizol y terfenadina puede dar lugar a arritmias graves inducidas por estos agentes.
Antipsicóticos/neurolépticos	Lurasidona, Pimozida, Ciozapina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lurasidona, pimozida y ciozapina puede dar lugar a reacciones graves y/o potencialmente mortales.
	Quetiapina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de quetiapina puede inducir coma.
Derivados del Ergot	Dihidroergotamina, Ergonovina, Ergotamina, Métlergonovina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados del Ergot, pueden inducir ergotismo agudo, incluyendo vasoespasmo e isquemia.
Agente de motilidad GI	Cisaprida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de cisaprida, resulta en el incremento en el riesgo de arritmias graves inducidas por este agente.
Agentes modificadores de lípidos Inhibidores de la HMG-CoA reductasa Inhibidor de la proteína transportadora de triglicéridos microsomiales (MTTP, por sus siglas en inglés)	Lovastatina, Simvastatina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de lovastatina y simvastatina produce un aumento en el riesgo de miopatías, incluida rhabdomiólisis.
	Lomitapida	Aumenta las concentraciones plasmáticas de lomitapida
Inhibidores de la PDE5	Avanafil, Vardenafil	Aumenta las concentraciones plasmáticas de avanafil y vardenafil.
	Sildenafil (Revatio®) cuando se utiliza para la hipertensión arterial pulmonar (HAP)	El aumento de las concentraciones plasmáticas de sildenafil puede potencialmente producir alteraciones visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 1: Medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir

Clase terapéutica	Medicamentos dentro de la clase	Comentarios clínicos
Sedantes/somníferos	Clonazepam, Diazepam, Estazolam, Flurazepam, Triazolam, Midazolam oral	El aumento de las concentraciones plasmáticas de clonazepam, diazepam, estazolam, flurazepam, triazolam y midazolam oral puede aumentar el riesgo de sedación extrema y depresión respiratoria.
Interacciones que dan lugar a una disminución de las concentraciones de nirmatrelvir/ritonavir, ya que los medicamentos administrados de forma concomitante inducen el metabolismo de Paxlovid por la vía CYP3A4		
Anticonvulsivos	Carbamazepina ^a , Fenobarbital, Fenitoina	La disminución de las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir/ritonavir puede dar lugar a la pérdida de la actividad antiviral y una posible resistencia.
Antimicrobianos	Rifampicina	Las concentraciones plasmáticas potencialmente disminuidas de nirmatrelvir/ritonavir pueden dar lugar a la pérdida de la actividad antiviral y una posible resistencia.
Productos herbales	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Las concentraciones plasmáticas potencialmente disminuidas de nirmatrelvir/ritonavir pueden dar lugar a la pérdida de la actividad antiviral y una posible resistencia.

a. Ver sección 5.2, Estudios de interacción realizados con nirmatrelvir/ritonavir.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de reacciones adversas graves debidas a interacciones con otros medicamentos

El inicio del tratamiento con Paxlovid, un inhibidor del CYP3A, en pacientes que reciben medicamentos metabolizados por el CYP3A, o el inicio del tratamiento con medicamentos metabolizados por el CYP3A en pacientes que ya reciben Paxlovid, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos metabolizados por el CYP3A.

Estas interacciones pueden dar lugar a:

Reacciones adversas clínicamente significativas, potencialmente induciendo eventos severos que amenazan la vida o mortales por una mayor exposición a medicamentos concomitantes.

Reacciones adversas clínicamente significativas derivadas de una mayor exposición a Paxlovid.

Pérdida del efecto terapéutico de Paxlovid y posible desarrollo de resistencia viral.

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Ver la Tabla 1 para consultar los medicamentos que están contraindicados para su uso concomitante con nirmatrelvir/ritonavir y Tabla 2 para consultar las interacciones potencialmente significativas con otros medicamentos. Se debe considerar la posibilidad de interacciones con otros medicamentos antes y durante el tratamiento con Paxlovid; se deben revisar los medicamentos concomitantes durante el tratamiento con Paxlovid y se debe vigilar al paciente para detectar cualquier reacción adversa relacionada con los medicamentos concomitantes. El riesgo de interacciones con medicamentos concomitantes durante el período de tratamiento de 5 días con Paxlovid debe considerarse frente al riesgo de no recibir Paxlovid.

Hepatotoxicidad

Se han producido elevaciones de las transaminasas hepáticas, hepatitis clínica e ictericia en pacientes que han recibido ritonavir. Por lo tanto, se debe tener precaución al administrar Paxlovid a pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes, alteraciones de las enzimas hepáticas o hepatitis.

Resistencia al VIH

Como nirmatrelvir se administra de forma concomitante con ritonavir, puede existir el riesgo de que el VIH-1 desarrolle resistencia a los inhibidores de la proteasa del VIH en individuos con infección por VIH-1 no controlada o no diagnosticada.

Excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene sodio, hecho que debe ser tenido en cuenta en aquellos pacientes sometidos a restricción dietética de sodio. Cada tableta de Nirmatrelvir y ritonavir contiene menos de 23 mg de sodio por dosis.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Paxlovid se basa en los datos del ensayo C4671005 (EPIC-HR), un ensayo fase 2/3 aleatorizado, controlado con placebo en participantes adultos no hospitalizados con un diagnóstico confirmado de laboratorio de infección por SARS-CoV-2 (ver sección 5.1). Un total de 1349 participantes adultos sintomáticos de 18 años de edad y mayores que tienen un alto riesgo de desarrollar una enfermedad grave de COVID-19 recibieron al menos una dosis de Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir 300 mg/100 mg) (n = 672) o placebo (n

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



= 677). Los fármacos de estudio debían tomarse dos veces al día durante un máximo de 5 días.

Las reacciones adversas que ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con Paxlovid ($\geq 1\%$) que el grupo tratado con placebo fueron diarrea (3,9% y 1,9%, respectivamente), vómitos (1,3% y 0,3%) y disgeusia (4,8% y 0,1%).

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas de la Tabla 3 se enumeran a continuación por clasificación de órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen de la siguiente manera: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas con Paxlovid

Clasificación por órganos y sistemas	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Diarrea, vómitos

Población pediátrica

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

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.

Usted o su representante deben informar todos los EVENTOS ADVERSOS y/o ERRORES de medicación potencialmente relacionados con PAXLOVID en la página web www.pfizersafetyreporting.com.

Interacciones:

Paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) es un inhibidor del CYP3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP3A. Los medicamentos que son metabolizados en gran parte por el CYP3A y tienen un alto metabolismo de primer paso parecen ser los más susceptibles a aumentos importantes en la exposición cuando se administran conjuntamente con nirmatrelvir/ritonavir. Por lo tanto, está contraindicada la coadministración de nirmatrelvir/ritonavir con medicamentos altamente dependientes del CYP3A para su aclaramiento y para los cuales las

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



concentraciones plasmáticas elevadas se relacionan con eventos graves y/o potencialmente mortales para el paciente (ver Tabla 1).

Los resultados de los estudios in vitro mostraron que nirmatrelvir puede ser inductor de CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9. Se desconoce la relevancia clínica. Basándose en los datos in vitro, nirmatrelvir tiene un bajo potencial para inhibir BCRP, MATE2K, OAT1, OAT3, OATP1B3 y OCT2. Existe la posibilidad de que nirmatrelvir inhiba la MDR1, MATE1, OCT1 y OATP1B1 a concentraciones clínicamente relevantes.

Ritonavir tiene una alta afinidad por varias isoformas del citocromo P450 (CYP) y puede inhibir la oxidación con el siguiente orden de clasificación: CYP3A4 > CYP2D6. Ritonavir también tiene una alta afinidad por la glicoproteína P (P-gp) y puede inhibir este transportador. Ritonavir puede inducir glucuronidación y oxidación por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19, aumentando así la biotransformación de algunos medicamentos metabolizados por estas vías y puede dar lugar a una disminución de la exposición sistémica a estos medicamentos, lo que podría disminuir o acortar su efecto terapéutico.

La administración concomitante de otros sustratos del CYP3A4 que puedan producir una interacción potencialmente significativa sólo debe considerarse si los beneficios superan a los riesgos (ver Tabla 2).

Nirmatrelvir/ritonavir es un sustrato del CYP3A; por lo tanto, los medicamentos que inducen el CYP3A pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de nirmatrelvir y ritonavir y reducir el efecto terapéutico de Paxlovid.

Los medicamentos enumerados en la Tabla 1 y la Tabla 2 son una guía y no se consideran una lista exhaustiva de todos los posibles medicamentos que pueden interactuar con nirmatrelvir/ritonavir. El profesional de salud debe consultar las referencias apropiadas para obtener información completa.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
Antagonista del receptor adrenérgico alfa 1	↑ Alfuzosina	El aumento de las concentraciones plasmáticas de alfuzosina puede dar lugar a hipotensión grave y, por tanto, está contraindicado (ver sección 4.3).
Derivados anfetamínicos	↑ Metilfenidato, ↑ Dexamfetamina	Ritonavir dosificado como agente antiretroviral es probable que inhiba el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente las concentraciones de anfetamina y sus derivados. Se recomienda una cuidadosa monitorización de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administran conjuntamente con Paxlovid.
Analgésicos	↑ Buprenorfina (57%, 77%), ↑ Norbuprenorfina (33%, 108%)	El aumento de los niveles plasmáticos de buprenorfina y su metabolito activo no produjo cambios farmacodinámicos clínicamente significativos en una población de pacientes tolerantes a opioides. Por lo tanto, puede que no sea necesario ajustar la dosis de buprenorfina cuando se administran conjuntamente las dos dosis.
	↑ Petidina, ↑ Piroxicam, ↑ Propoxifeno	El aumento de las concentraciones plasmáticas de norpetidina, piroxicam y propoxifeno puede dar lugar a depresión respiratoria grave o anomalías hematológicas (ver sección 4.3).
	↑ Fentanilo	Ritonavir es dosificado como potenciador farmacocinético que inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de fentanilo. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y adversos (Incluyendo depresión respiratoria) cuando fentanilo

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↓ Metadona (36%, 38%) ↓ Morfina	se administra concomitantemente con ritonavir. Puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se administra de forma concomitante con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético debido a la inducción de la glucuronidación. El ajuste de la dosis debe considerarse en función de la respuesta clínica del paciente al tratamiento con metadona. Los niveles de morfina pueden disminuir debido a la inducción de la glucuronidación por coadministración de ritonavir como potenciador farmacocinético.
Antianginoso	↑ Ranolazina	Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de ranolazina. La administración concomitante con ranolazina está contraindicada (ver sección 4.3).
Antiaritmicos	↑ Amlodarona, ↑ Dronedarona, ↑ Flecainida, ↑ Propafenona, ↑ Quinidina ↑ Digoxina	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de amlodarona, dronedarona, flecainida, propafenona y quinidina, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3). Esta Interacción puede deberse a la modificación en el mecanismo de flujo de digoxina mediado por P-gp secundario al efecto potenciador farmacocinético de ritonavir.
Antiasmático	↓ Teofilina (43%, 32%)	Puede ser necesario aumentar la dosis de teofilina cuando se coadministre con ritonavir, debido a la inducción del CYP1A2.
Antineoplásicos	↑ Afatinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la Proteína de Resistencia al Cáncer de Mama (BCRP, por sus siglas en Inglés) e inhibición aguda de la P-gp por ritonavir. El grado de aumento del ABC y C _{max} depende del momento en que se administre ritonavir. Se debe tener precaución al administrar afatinib con Paxlovid (ver la ficha técnica del

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
		afatinib). Monitoree las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) relacionadas con afatinib.
	↑ Abemaciclib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. Debe evitarse la administración concomitante de abemaciclib y Paxlovid. Si esta coadministración se considera inevitable, consulte la ficha técnica del abemaciclib para las recomendaciones de ajuste de dosis. Monitoree las RAMs relacionadas con abemaciclib.
	↑ Apalutamida	La apalutamida es un inductor moderado a potente del CYP3A4 y esto puede producir una disminución de la exposición al nirmatrelvir/ritonavir y a una posible pérdida del efecto antiviral. Además, las concentraciones séricas de apalutamida pueden aumentar cuando se administra de forma concomitante con ritonavir, lo que puede producir reacciones adversas graves, incluyendo convulsiones. No se recomienda el uso concomitante de Paxlovid con apalutamida.
	↑ Certinib	Las concentraciones séricas de certinib pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por ritonavir. Se debe tener precaución al administrar certinib con Paxlovid. Para las recomendaciones de ajuste de dosis, consultar la ficha técnica de certinib. Monitoree las RAMs relacionadas con certinib.
	↑ Dasatinib, ↑ Nilotinib, ↑ Vincristina, ↑ Vinblastina	Las concentraciones séricas pueden aumentar cuando se administre de forma concomitante con ritonavir, lo que puede aumentar la incidencia de reacciones adversas.
	↑ Encorafenib	Las concentraciones séricas de encorafenib pueden aumentar cuando se administra de forma concomitante con ritonavir, lo que puede aumentar el

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
		riesgo de toxicidad, incluyendo el riesgo de acontecimientos adversos graves como la prolongación del intervalo QT. Debe evitarse la coadministración de encorafenib y ritonavir. Si se considera que el beneficio es superior al riesgo y se debe utilizar ritonavir, se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes.
	† Fostamatinib	La administración concomitante de fostamatinib con ritonavir puede aumentar la exposición al metabolito de fostamatinib R406, dando lugar a reacciones adversas dependientes de la dosis tales como hepatotoxicidad, neutropenia, hipertensión o diarrea. Consulte la ficha técnica de fostamatinib para las recomendaciones de reducción de dosis si se producen estos efectos.
	† Ibrutinib	Las concentraciones séricas de ibrutinib pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que resulta en un aumento del riesgo de toxicidad incluyendo riesgo de síndrome de lisis tumoral. Debe evitarse que se administren de forma concomitante ibrutinib y ritonavir. Si se considera que el beneficio es mayor que el riesgo y se debe utilizar ritonavir, reduzca la dosis de ibrutinib a 140 mg y monitorea cercanamente al paciente por su toxicidad.
	† Neratinib	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir. El uso concomitante de neratinib con Paxlovid está contraindicado debido a reacciones graves y/o potencialmente mortales incluyendo hepatotoxicidad (ver sección 4.3).
	† Venetoclax	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, lo que resulta en un aumento del riesgo de síndrome de lisis tumoral al inicio de la dosis y

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
		durante la fase de aceleración (ver sección 4.3 y consulte la ficha técnica de venetoclax). En los pacientes que han completado la fase de aceleración y que reciben una dosis diaria constante de venetoclax, reduzca la dosis de venetoclax por al menos un 75% cuando se utiliza con inhibidores potentes del CYP3A (ver las instrucciones de dosificación de la ficha técnica de venetoclax).
Anticoagulantes	↑ Apixabán, ↑ Dabigatrán	Aumento potencial de las concentraciones de apixabán y dabigatrán, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Para mayor información consulte las fichas técnicas de apixabán y dabigatrán.
	↑ Rivaroxabán (153%, 53%)	La inhibición del CYP3A y de la P-gp provoca un aumento de los niveles plasmáticos y de los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán, lo que puede provocar un aumento del riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el uso de ritonavir no es recomendado en pacientes tratados con rivaroxabán.
	↑ Vorapaxar	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de vorapaxar con Paxlovid (ver la ficha técnica de vorapaxar).
	Warfarina, ↑ ↓ S-Warfarina (9%, 9%), ↓ ↔ R-Warfarina (33%)	La inducción de CYP1A2 y CYP2C9 produce una disminución de los niveles de R-warfarina, mientras que se advierte un pequeño efecto farmacocinético sobre la S-warfarina cuando se administra de forma concomitante con ritonavir. La disminución de los niveles de R-warfarina puede producir una reducción de la anticoagulación, por lo tanto, se recomienda monitorizar los parámetros anticoagulantes cuando se administre de forma concomitante warfarina con ritonavir.
Anticonvulsivos	Carbamazepina*	Carbamazepina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede dar lugar a

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↓ Divalproex, ↓ Lamotrigina, ↓ Fenitoina	una disminución de la exposición al nirmatrelvir y al ritonavir y a una posible pérdida del efecto antiviral. El uso concomitante de carbamazepina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3). Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la oxidación por el CYP2C9 y la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando estos medicamentos se administren concomitante con ritonavir. La fenitoina puede disminuir los niveles séricos de ritonavir.
Antidepresivos	↑ Amitriptilina, ↑ Fluoxetina, ↑ Imipramina, ↑ Nortriptilina, ↑ Paroxetina, ↑ Sertralina ↑ Desipramina (145%, 22%)	Ritonavir dosificado como agente antiretroviral probablemente inhibe el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente las concentraciones de Imipramina, amitriptilina, nortriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administran de forma concomitante con dosis antiretrovirales de ritonavir. El ABC y la C _{max} del metabolito 2-hidroxi disminuyeron un 15% y un 67%, respectivamente. Se recomienda reducir la dosis de desipramina cuando se administra de forma concomitante con ritonavir.
Medicamentos para la gota	↑ Colchicina	Se espera que las concentraciones de colchicina aumenten cuando se administran de forma concomitante con ritonavir. Se han notificado interacciones farmacológicas potencialmente mortales y mortales en pacientes tratados con colchicina y ritonavir (inhibición de CYP3A4 y P-gp). El uso concomitante de colchicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co





MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
Antihistamínicos	↑ Fexofenadina	Ritonavir puede modificar el flujo de fexofenadina mediada por P-gp cuando se dosifica como potenciador farmacocinético, lo que da como resultado un aumento de las concentraciones de fexofenadina.
	↑ Loratadina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de loratadina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando loratadina se administra de forma concomitante con ritonavir.
Antifúngicos	↑ Ácido fusídico	Es probable que la administración de forma concomitante con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas tanto del ácido fusídico como de ritonavir, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ Rifabutina (4 veces, 2,5 veces) ↑ Metabolito de 25-O-desacetil rifabutina (38 veces, 16 veces)	Debido al gran aumento del ABC de rifabutina, puede estar indicada la reducción de la dosis de rifabutina a 150 mg 3 veces por semana cuando se administre de forma concomitante con ritonavir como potenciador farmacocinético.
	Rifampicina	La rifampicina es un potente inductor del CYP3A4, lo que puede dar lugar a una disminución de la exposición al nirmatrelvir/ritonavir y a una posible pérdida del efecto antiviral. El uso concomitante de rifampicina con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
	↓ Voriconazol (39%, 24%)	Debe evitarse la administración concomitante de voriconazol y ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético, a menos que una evaluación del beneficio/riesgo para el paciente justifique el uso de voriconazol.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↑ Ketoconazol (3,4 veces, 55%)	Ritonavir inhibe el metabolismo del ketoconazol mediado por el CYP3A. Debido a una mayor incidencia de reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas, debe considerarse una reducción de la dosis de ketoconazol cuando se coadministre con ritonavir.
	↑ Itraconazol ^a , ↑ Eritromicina	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de itraconazol y eritromicina. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se administre de forma concomitante con eritromicina o itraconazol con ritonavir.
	↓ Atrovacuona	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético induce la glucuronidación y como resultado se espera que disminuya las concentraciones plasmáticas de atrovacuona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los niveles séricos o de los efectos terapéuticos cuando se administra de forma concomitante atrovacuona con ritonavir.
	↑ Bedaquilina	No se dispone de estudio de interacción con solo ritonavir. Debido al riesgo de reacciones adversas relacionadas con la administración de la bedaquilina, debe evitarse su administración conjunta. Si el beneficio es mayor que el riesgo, la coadministración de bedaquilina con ritonavir debe realizarse con precaución. Se recomienda monitoreo frecuente del electrocardiograma y control de las transaminasas (ver la ficha técnica de bedaquilina).
	Delamanid	No existen estudios de interacción solamente con ritonavir. En un estudio de interacción de medicamentos en voluntarios sanos con delamanid 100 mg dos veces al día y lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día durante 14

Acta No. 01 de 2022 SEMNNMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima

Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá

Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60

(60)(1) 742 2121

www.invima.gov.co



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↑ Clartromicina (77%, 31%). ↓ Metabolito de 14-OH-clartromicina (100%, 99%) Trimetoprima/ Sulfametoxazol	días, la exposición al metabolito delamanid DM-6705 se incrementó un 30%. Debido al riesgo de prolongación del Intervalo QTc asociado con DM-6705, si se considera necesaria la coadministración de delamanid con ritonavir, se recomienda una monitorización muy frecuente mediante ECG durante el periodo completo de tratamiento con delamanid (ver sección 4.4 y consultar la ficha técnica de delamanid). Debido a la amplia ventana terapéutica de la clartromicina, no es necesaria una disminución de la dosis en pacientes con función renal normal. No se deben coadministrar dosis de clartromicina superiores a 1 g al día con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético. En los pacientes con insuficiencia renal, se debe considerar una reducción de la dosis de clartromicina: para los pacientes con aclaramiento de creatinina de 30 a 60 mL/min, la dosis debe reducirse en un 50%, para los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 mL/min, la dosis debe reducirse un 75%. No se requiere una modificación de las dosis de trimetoprima/sulfametoxazol durante la terapia concomitante con ritonavir.
Inhibidores de la proteasa anti-VIH	↑ Amprenavir (54%, 5 veces) ↑ Atazanavir (86%, 11 veces)	Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir como resultado de la inhibición del CYP3A4. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de amprenavir. Ritonavir aumenta los niveles séricos de atazanavir como resultado de la inhibición del CYP3A4. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de atazanavir.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
Anti-VIH	↑ Darunavir (14 veces)	Ritonavir aumenta los niveles séricos de darunavir como resultado de la inhibición del CYP3A. Darunavir debe administrarse con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. Para más información, consultar la ficha técnica de darunavir.
	↑ Fosamprenavir (2,4 veces, 11 veces) (medido como amprenavir)	Ritonavir aumenta los niveles séricos de amprenavir (a partir de fosamprenavir) como resultado de la inhibición del CYP3A4. Fosamprenavir debe administrarse con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. Para más información, los médicos deben consultar la ficha técnica de fosamprenavir.
	↑ Efavirenz (21%)	Se ha observado una mayor frecuencia de reacciones adversas (por ejemplo, mareos, náuseas, parestesia) y de alteraciones en las pruebas de laboratorio (elevación de enzimas hepáticas) cuando se administra de forma concomitante efavirenz con ritonavir.
	↑ Maraviroc (161%, 28%)	Ritonavir produce un aumento de los niveles séricos de maraviroc como resultado de la inhibición del CYP3A. Se puede administrar maraviroc junto con ritonavir para conseguir un aumento en la exposición a maraviroc. Para más información, consultar la ficha técnica de maraviroc.
Antipsicóticos	↓ Raltegravir (16%, 1%)	La coadministración de ritonavir y raltegravir produce una pequeña reducción en los niveles de raltegravir.
	↓ Zidovudina (25%, ND)	Ritonavir puede inducir la glucuronidación de zidovudina, dando lugar a una ligera disminución de los niveles de zidovudina. No debería ser necesario realizar modificaciones en la dosis.
Antipsicóticos	↑ Clozapina, ↑ pimozida	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↑ Haloperidol, ↑ Risperidona, ↑ Tioridazina ↑ Lurasidona ↑ Quetiapina	clozapina o pimozida, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3). Es probable que el ritonavir inhiba el CYP2D6 y como resultado se espera que aumente las concentraciones de haloperidol, risperidona y tioridazina. Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir dosificado como agente antirretroviral. Se espera que aumenten las concentraciones de lurasidona debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. La administración concomitante de lurasidona está contraindicada (ver sección 4.3). Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que las concentraciones de quetiapina aumenten. La administración concomitante de Paxlovid y quetiapina está contraindicada ya que puede aumentar la toxicidad relacionada con quetiapina (ver sección 4.3).
Agonista β_2 (de acción prolongada)	↑ Salmeterol	Ritonavir inhibe el CYP3A4 y por lo tanto se espera un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas de salmeterol. Por lo tanto, no se recomienda su uso concomitante.
Antagonista de los canales de calcio	↑ Amiodipino, ↑ Diltiazem ↑ Nifedipino	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o agente antirretroviral inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera un aumento de las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los canales de calcio. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se coadministran estos medicamentos con ritonavir.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
Antagonistas de endotelina	↑ Bosentan ↑ Riociguat	La coadministración de bosentan y ritonavir puede aumentar la C_{max} y el ABC de bosentan en estado estacionario. Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de CYP3A y P-gp por ritonavir. No se recomienda la coadministración de riociguat con Paxlovid (ver la ficha técnica del riociguat).
Derivados del Ergot	↑ Dihidroergotamina, ↑ Ergonovina ↑ Ergotamina, ↑ Metilergonovina	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de los derivados del Ergot y por lo tanto está contraindicada (ver sección 4.3).
Antivíricos de acción directa contra el VHC	↑ Glecaprevir/Pibrentasvir	Las concentraciones séricas pueden aumentar debido a la inhibición de la P-gp, la BCRP (por sus siglas en inglés) y la OATP1B (por sus siglas en inglés) por ritonavir. No se recomienda la administración concomitante de glecaprevir/pibrentasvir y Paxlovid debido a un aumento del riesgo de elevaciones de ALT asociado con un aumento de la exposición a glecaprevir.
HMG-CoA reductasa	↑ Lovastatina, ↑ Simvastatina	Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa como lovastatina y simvastatina, son altamente dependientes del metabolismo por CYP3A, se espera que presenten un marcado aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético. Dado que el aumento de las concentraciones de lovastatina y simvastatina puede predisponer a los pacientes a miopatías, incluyendo rabdomiólisis, la combinación de estos medicamentos con ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↑ Atorvastatina, ↑ Fluvastatina, ↑ Pravastatina, ↑ Rosuvastatina	Atorvastatina es menos dependiente del metabolismo por CYP3A. Aunque la eliminación de rosuvastatina no depende del CYP3A, se ha observado un incremento de la exposición a rosuvastatina con la coadministración de ritonavir. El mecanismo de esta interacción no está claro, pero puede deberse a la inhibición del sistema de transporte. Cuando se coadministre con ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral, debe utilizarse la dosis más baja posible de atorvastatina o rosuvastatina. El metabolismo de pravastatina y fluvastatina no depende del CYP3A y no se esperan interacciones con ritonavir. En caso de que esté indicado el tratamiento con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se recomienda la utilización de pravastatina o fluvastatina.
Hormonas anticonceptivas	↓ Etililestradiol (40%, 32%)	Debido a la reducción de las concentraciones de etinilestradiol, cuando se coadministra con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, se debe considerar la utilización de métodos anticonceptivos de barrera u otros métodos anticonceptivos no hormonales. Es probable que ritonavir cambie el perfil de sangrado uterino y reduzca la eficacia de los anticonceptivos que contienen estradiol.
Inmunosupresores	↑ Ciclosporina, ↑ Tacrolimus, ↑ Everolimus	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A4 y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o everolimus. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando estos medicamentos se administran concomitantemente con ritonavir.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
Agentes hipolipemiantes	↑ Lomitapida	Los inhibidores del CYP3A4 aumentan la exposición a lomitapida con inhibidores fuertes, aumentando la exposición aproximadamente 27 veces. Debido a la inhibición del CYP3A por ritonavir, se espera que aumenten las concentraciones de lomitapida. El uso concomitante de Paxlovid con lomitapida está contraindicado (ver la ficha técnica de lomitapida) (ver sección 4.3).
Inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5)	↑ Avanafil (13 veces, 2,4 veces)	El uso concomitante de avanafil con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
	↑ Sildenafil (11 veces, 4 veces)	El uso concomitante de sildenafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe administrarse con precaución y en ningún caso, las dosis de sildenafil deben superar los 25 mg en 48 horas. El uso concomitante de sildenafil con Paxlovid está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (ver sección 4.3).
	↑ Tadalafil (124%, ++)	El uso concomitante de tadalafil para el tratamiento de la disfunción eréctil con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético debe realizarse con precaución a dosis reducidas de no más de 10 mg de tadalafil cada 72 horas con un mayor control de las reacciones adversas.
	↑ Vardenafil (49 veces, 13 veces)	El uso concomitante de vardenafil con Paxlovid está contraindicado (ver sección 4.3).
Sedantes/Hipnóticos	↑ Clonazepam, ↑ Diazepam ↑ Estazolam ↑ Flurazepam	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de clonazepam, diazepam, estazolam y flurazepam, por lo que está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ Midazolam por vía oral y parenteral	Midazolam se metaboliza ampliamente por el CYP3A4. La administración

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
		conjunta con Paxlovid puede causar un gran aumento de la concentración de midazolam. Se espera que las concentraciones plasmáticas de midazolam sean significativamente mayores cuando midazolam se administra por vía oral. Por lo tanto, Paxlovid no debe coadministrarse con midazolam administrado por vía oral (ver sección 4.3), mientras que se debe tener precaución cuando se coadministre Paxlovid y midazolam parenteral. Los datos obtenidos del uso concomitante de midazolam parenteral con otros inhibidores de la proteasa sugieren un posible aumento de 3 a 4 veces en los niveles plasmáticos de midazolam. Si Paxlovid se administra conjuntamente con midazolam parenteral debe realizarse en una unidad de cuidados intensivos (UCI) o en un lugar similar que garantice una estrecha monitorización clínica y un tratamiento médico adecuado en caso de depresión respiratoria y/o sedación prolongada. Debe considerarse un ajuste de la dosis de midazolam, especialmente si se administra más de una dosis única de midazolam.
	↑ Triazolam (> 20 veces, 87%)	Es probable que la coadministración con ritonavir produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de triazolam y por tanto esta contraindicada (ver sección 4.3).
	↓ Petidina (62%, 59%), ↑ Metabolito norpetidina (47%, 87%)	El uso de petidina y ritonavir está contraindicado debido al aumento de las concentraciones del metabolito, norpetidina, que tiene tanto actividad analgésica como actividad estimulante del SNC. El aumento de las concentraciones de norpetidina puede aumentar el riesgo de efectos sobre el SNC (por ejemplo, convulsiones) (ver sección 4.3).
	↑ Alprazolam (2,5 veces, ++)	El metabolismo del alprazolam se inhibe tras el inicio del tratamiento con

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
	↑ Buspirona	ritonavir. Se debe tener precaución durante los primeros días cuando se coadministre alprazolam con ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético, antes de que se produzca la inducción del metabolismo de alprazolam. Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de buspirona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando buspirona se administra concomitantemente con ritonavir.
Inductores del sueño	↑ Zolpidem (28%, 22%)	Zolpidem y ritonavir pueden coadministrarse con una monitorización cuidadosa de los efectos sedantes excesivos.
Medicamentos para dejar de fumar	↓ Bupropión (22%, 21%)	Bupropión se metaboliza principalmente por el CYP2B6. Se espera que la administración concomitante de bupropión con dosis repetidas de ritonavir disminuya los niveles de bupropión. Se cree que estos efectos representan la inducción del metabolismo de bupropión. Sin embargo, dado que ritonavir también ha demostrado inhibir el CYP2B6 <i>in vitro</i>, no debe excederse la dosis recomendada de bupropión. A diferencia de la administración a largo plazo de ritonavir, no hubo interacción significativa con bupropión tras la administración a corto plazo de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día durante 2 días), lo que sugiere que pueden aparecer reducciones en las concentraciones de bupropión varios días después del inicio de la coadministración con ritonavir.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C _{max})	Comentarios clínicos
Esteroides	Propionato de fluticasona, Budesonida, Triamcinolona Inhalado, Inyectable o Intranasal	En pacientes que reciben ritonavir y propionato de fluticasona Inhalado o Intranasal se han notificado efectos sistémicos de los corticosteroides, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (se observó una disminución de los niveles plasmáticos de cortisol del 86%); también pueden producirse efectos similares con otros corticosteroides metabolizados por el CYP3A, por ejemplo, budesonida y triamcinolona. En consecuencia, no se recomienda la administración concomitante de ritonavir dosificado como agente antirretroviral o como potenciador farmacocinético y estos glucocorticoides a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de efectos sistémicos de los corticosteroides. Se debe considerar una reducción de la dosis del glucocorticoide con una monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide, que no sea un sustrato del CYP3A4 (por ejemplo, beclometasona). Además, en caso de la suspensión de los glucocorticoides, puede ser necesaria una reducción progresiva de la dosis durante un período más largo.
	† Dexametasona	Ritonavir dosificado como potenciador farmacocinético o como agente antirretroviral inhibe el CYP3A y como resultado se espera que aumente las concentraciones plasmáticas de dexametasona. Se recomienda una monitorización cuidadosa de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se administra dexametasona concomitantemente con ritonavir.
	† Prednisolona (28%, 9%)	Se recomienda una cuidadosa monitorización de los efectos terapéuticos y de las reacciones adversas cuando se administra prednisolona concomitantemente con ritonavir. El ABC del metabolismo

Acta No. 01 de 2022 SEMNNMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla 2: Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

Clase terapéutica	Medicamento dentro de la clase (Cambio del ABC, Cambio de la C_{max})	Comentarios clínicos
		prednisona aumentó un 37% y un 28% después de 4 y 14 días de ritonavir, respectivamente.
Tratamiento de sustitución de la hormona tiroidea	Levotiroxina	Se han notificado casos post-comercialización que indican una posible interacción entre productos que contienen ritonavir y levotiroxina. En los pacientes tratados con levotiroxina debe monitorizarse la hormona estimulante de la tiroides (TSH, por sus siglas en inglés) al menos el primer mes después de iniciar y/o finalizar el tratamiento con ritonavir.

Abreviaturas: ATL = alanina aminotransferasa, ABC = área bajo la curva; C_{max} = concentraciones máximas.

a. Ver sección 5.2, Estudios de Interacción realizados con nirmatrelvir/ritonavir.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Paxlovid son tabletas recubiertas de nirmatrelvir envasadas conjuntamente con tabletas recubiertas de ritonavir.

Nirmatrelvir se debe administrar de forma concomitante con ritonavir. Si Nirmatrelvir no se administra junto con ritonavir correctamente, los niveles plasmáticos de Nirmatrelvir serán insuficientes para lograr el efecto terapéutico deseado.

Posología

La dosis recomendada es 300 mg de nirmatrelvir (dos tabletas recubiertas de 150 mg) con 100 mg de ritonavir (una tableta recubierta de 100 mg), tomados simultáneamente por vía oral dos veces al día durante 5 días. Paxlovid se debe administrar lo antes posible después de haber dado positivo en la prueba viral directa para el SARS-CoV-2 y dentro de los primeros 5 días siguientes a la aparición de los síntomas.

Paxlovid se puede tomar con o sin alimentos. Las tabletas recubiertas se deben tragar enteras y no se deben masticar, partir ni triturar.

Una dosis olvidada se debe tomar lo antes posible y dentro de las 8 horas siguientes de la hora programada, y se debe reanudar el esquema de dosificación normal. Si han transcurrido más de 8 horas, no se debe tomar la dosis olvidada y el tratamiento debe reanudarse de acuerdo con el esquema de dosificación normal.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Si un paciente requiere hospitalización debido al COVID-19 severo - grave o crítico después de iniciar el tratamiento con Paxlovid, el paciente debe completar el tratamiento completo de 5 días a discreción de su médico tratante.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Personas de edad avanzada

Actualmente no se recomienda ningún ajuste de dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

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

En pacientes con insuficiencia renal moderada, la dosis de Paxlovid se debe reducir a nirmatrelvir/ritonavir 150 mg/100 mg (1 tableta recubierta de cada uno) dos veces al día durante 5 días. La tableta recubierta restante de nirmatrelvir debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Paxlovid no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal grave o con falla renal ya que todavía no se ha determinado la dosis adecuada.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Paxlovid en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) o moderada (Child-Pugh clase B).

No se dispone de datos farmacocinéticos o de seguridad sobre el uso de nirmatrelvir o ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C), por lo que Paxlovid está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Régimen de tratamiento concomitante que contiene ritonavir o cobicistat

No es necesario ajustar la dosis; la dosis de Paxlovid es de 300 mg/100 mg dos veces al día durante 5 días.

Los pacientes diagnosticados con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o por el virus de la hepatitis C (VHC) que estén recibiendo un régimen que contenga ritonavir o cobicistat, deben continuar su tratamiento según lo indicado.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Autorización Sanitaria de uso de emergencia para Paxlovid, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación Farmacológica
- Inserto versión 25°C: PX 4_0_v2/30°C: PX 4_0_v3 allegado mediante radicado 20221115576
- IPP versión 25°C: PX 3_0_v2/ 30°C: PX 3_0_v3 allegado mediante solicitud inicial radicado 20221115576
- Ficha Técnica versión 25°C: PX 3_0_v2 allegado mediante solicitud inicial radicado 20221115576

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que los estudios preclínicos presentados sugieren un perfil toxicológico similar a otros inhibidores de proteasas; el estudio clínico pivotal fase 2/3 EPIC-HR fue realizado con 2246 pacientes no vacunados o con antecedentes de infección previa, sintomáticos, no hospitalizados con diagnóstico confirmado por laboratorio de infección SARS-CoV-2, con factores de riesgos de evolucionar a enfermedad grave: diabetes, sobrepeso (IMC >25), enfermedad pulmonar crónica (incluido el asma), enfermedad renal crónica, fumador en activo, enfermedad inmunosupresora o tratamiento inmunosupresor, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, anemia de células falciformes, trastornos del desarrollo neurológico, cáncer activo, dependencia médica de soporte tecnológico, o con 60 años de edad o más independientemente de las comorbilidades.

En el análisis intermedio del 45%, la tasa de eventos de una hospitalización relacionada con la COVID-19 o muerte por cualquier causa hasta el día 28 en el conjunto de análisis con IDTm2 que recibió tratamiento en el plazo de 5 días desde la aparición de los síntomas, independientemente del tratamiento con anticuerpos mAb, fue de 43/669 (6,43%) en el grupo con placebo y de 7/661 (1,06%) en el grupo con PF-07321332/ritonavir.

Después de considerar la interrupción prematura del estudio (es decir, el participante interrumpió el estudio antes del día 28 sin haber presentado un evento de criterio de valoración primario) mediante el tiempo de seguimiento en el cálculo de Kaplan-Meier, el tratamiento con PF-07321332/ritonavir mostró un 5,43% (IC del 95%: -7,46% a -3,39%; $p < 0,0001$) de reducción absoluta o un 83,6% de reducción relativa en los eventos del criterio de valoración primario en comparación con el placebo.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Con base en lo anterior, y dado el estado actual de la pandemia, la Sala considera que el interesado debe allegar información clínica adicional que soporte la utilidad del medicamento en:

- Pacientes infectados con la variante ómicron y subvariantes, teniendo en cuenta la potencial diferencia de respuesta según la variante.
- Personas vacunadas.
- Personas que hayan padecido la infección previamente.

Adicionalmente, el interesado debe:

- Allegar los resultados estratificados de eficacia y seguridad de acuerdo con los grupos de pacientes seleccionados en los criterios de inclusión del estudio EPIC-HR.
- Explicar las razones por la cual no se efectuaron evaluaciones de carcinogenicidad en estudios preclínicos.

Finalmente, la Sala solicita al interesado explicar el fenómeno de rebote (recaída) de Covid-19 asociado al uso del medicamento.

Calidad:

En cuanto a los aspectos de calidad, el interesado debe responder los requerimientos que se detallarán en el Acto Administrativo.

Farmacovigilancia:

Una vez revisada la versión 1.2 del PGR para el producto Paxlovid, el Grupo de Farmacovigilancia considera que es adecuado, de ser emitida la ASUE, se solicita: Allegar PSUR - PBRER con una periodicidad semestral

En caso de presentarse actualización del PGR, el documento debe someterse a Invima para la evaluación correspondiente.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1. GEMCOVAC-19 mRNA Bulk for Vaccine

Expediente : 20230892
Radicado : 20221123684 / 20221130282 / 20221132728
Fecha : 05/07/2022
Interesado : VAXTHERA S.A.S.
Tipo Trámite : ASUE

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Composición:

Cada vial contiene mRNA Interno 10 µg

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstitución inyectable

Indicaciones:

GEMCOVAC-19 está indicado para la inmunización activa de personas ≥ 18 años para la prevención de COVID-19

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de GEMCOVAC-19

Reacciones adversas:

- GEMCOVAC-19 no debe administrarse por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.
- Hipersensibilidad y anafilaxia: existe riesgo de reacciones de hipersensibilidad debido a los componentes de GEMCOVAC-19. Se debe proporcionar supervisión y, si es necesario, el tratamiento médico adecuado a todos los vacunados después de la inmunización.
- Enfermedad concurrente: Al igual que con otras vacunas, la administración de GEMCOVAC-19 debe posponerse en personas que padezcan una enfermedad febril grave aguda.
- Riesgo de sangrado con la administración intramuscular: Al igual que con otras inyecciones intramusculares, GEMCOVAC-19 debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia, cualquier trastorno de la coagulación o a personas en tratamiento anticoagulante, ya que pueden producirse hemorragias o hematomas después de la administración intramuscular en estos individuos.
- Individuos inmunocomprometidos: No se sabe si los individuos con respuesta inmunológica alterada, incluidos los que reciben terapia inmunosupresora, obtendrán la misma respuesta que los individuos inmunocompetentes al régimen de vacunas.
- Reacciones relacionadas con la ansiedad: Pueden ocurrir reacciones relacionadas con la ansiedad, incluyendo reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con el estrés en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones por desmayo.
- Intercambiabilidad: no hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que respalden la intercambiabilidad de GEMCOVAC-19 con otras vacunas contra la COVID-19.
- Reconstitución: GEMCOVAC-19 está disponible como polvo liofilizado que debe reconstituirse con agua estéril para inyecciones. Extraiga 3 ml de agua y reconstituya el

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vial. Agite suavemente el vial de forma intermitente durante aproximadamente 120 segundos hasta que todo el contenido liofilizado se disuelva y no se vean partículas. La solución debe ser un líquido translúcido de color blanquecino sin partículas visibles. Inyecte IM 0,5 ml de la solución de vacuna reconstituida dentro de las 6 horas posteriores a la reconstitución al receptor. Si no se administra dentro de los 30 minutos posteriores a la reconstitución, conservar la vacuna reconstituida entre +2°C y +8°C. Esta vacuna es multidosis. Se utilizará para la dosificación de hasta 5 destinatarios que deben recibir la dosis el mismo día dentro de las 6 horas posteriores a la reconstitución.

Precauciones y advertencias:

Datos de seguridad del ensayo clínico de fase I

El ensayo clínico de fase I se llevó a cabo en 82 sujetos sanos de entre 18 y 70 años. Se compararon tres concentraciones de dosis de 5 µg, 10 µg y 25 µg con placebo. El criterio principal de valoración de este estudio fue evaluar la seguridad, la reactogenicidad y la tolerabilidad de GEMCOVAC-19 en las tres concentraciones de dosis después de 2 dosis administradas con 28 días de diferencia.

Evento adverso local solicitado:

No hubo diferencias significativas entre las tres concentraciones de dosis. El evento adverso local más frecuente fue dolor en el lugar de la inyección, seguido de induración/hinchazón y eritema/enrojecimiento. La mayoría de los EA locales solicitados fueron de grado 1 de intensidad. No se informaron EA solicitados inmediatamente o EA solicitados de Grado 3 y de mayor intensidad.

Evento adverso sistémico solicitado:

La ocurrencia de eventos adversos sistémicos solicitados fue comparable entre todas las dosis. La fatiga fue la más frecuente, seguida de dolor de cabeza y fiebre. Se informó mialgia y escalofríos en menos del 30% de los participantes. La mayoría de los AA sistémicos solicitados fueron de intensidad de Grado 1. Ninguno de los eventos adversos fue de grado 3 o más según los criterios de DAID.

Eventos adversos no solicitados:

Todos los eventos adversos excepto 5 se consideraron no relacionados. Los eventos adversos relacionados fueron anomalías de laboratorio que se resolvieron por completo. La mayoría de los EA no solicitados fueron de grado 1 de gravedad. No se observaron eventos adversos de Grado 3 o superior en los participantes que recibieron GEMCOVAC-19. Ninguno de los eventos adversos condujo a la muerte.

Eventos adversos graves:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



No se observaron eventos adversos graves relacionados en este estudio.

Datos de seguridad del ensayo clínico de fase II:

El ensayo clínico de Fase II se realizó en 415 participantes:

Se comparó la seguridad e inmunogenicidad de GEMCOVAC-19 con la vacuna aprobada COVISHIELD™. Los participantes fueron asignados al azar a los dos brazos en una proporción de 1:1.

Eventos adversos locales solicitados:

Un total de 107 participantes (51,7 %) que recibieron GEMCOVAC-19 experimentaron al menos un evento adverso local solicitado en comparación con 79 participantes (38,0 %) en el brazo de COVISHIELD™ en cualquier dosis. Sin embargo, esta diferencia se restringió a las intensidades de Grado 1 y 2. Los eventos adversos de Grado 3, 4 y 5 fueron comparables entre los dos brazos de la vacuna. En los participantes que recibieron GEMCOVAC-19, el dolor en el lugar de la inyección fue el evento observado con mayor frecuencia (47,3 % de los participantes), seguido de calor (16,4 % de los participantes), hinchazón/induración (9,2 % de los participantes), eritema (2,4 % de los participantes), prurito (1,9 % de los participantes) y hematomas (0,5 % de los participantes).

Eventos adversos sistémicos solicitados:

Un total de 100 participantes (48,3 %) que recibieron GEMCOVAC-19 experimentaron al menos un evento adverso local solicitado en comparación con 93 participantes (44,7 %) en el brazo de COVISHIELD™ en cualquier dosis. En los participantes que recibieron GEMCOVAC-19, el dolor de cabeza se observó con mayor frecuencia (28,0 % de los participantes), seguido de fatiga (27,1 % de los participantes), fiebre (23,7 % de los participantes), mialgia (22,2 % de los participantes), escalofríos (17,4 % de los participantes), malestar (12,6% de participantes), artralgia (12,1% de participantes) y náuseas (6,3% de participantes). La mayoría de los eventos adversos sistémicos solicitados fueron de grado 1 de intensidad. Cuatro sujetos (1,9 %) en el brazo GEMCOVAC-19 y 3 (1,4 %) en el brazo COVISHIELD™ informaron eventos adversos solicitados de Grado 3. Un sujeto (0,5 %) en el brazo GEMCOVAC-19 y 2 (1,0 %) en el brazo el brazo de COVISHIELD™ informó un evento adverso solicitado de fiebre de grado 4 de intensidad.

Evento adverso no solicitado:

Un total de 20 participantes (9,7 %) en el brazo de GEMCOVAC-19 y 25 participantes (12,0 %) en el brazo de COVISHIELD™ observaron al menos 1 evento no solicitado después de cualquier vacunación. De estos eventos adversos, 5 en el brazo de GEMCOVAC-19 y 9 en el brazo de COVISHIELD™ se denominaron relacionados con la vacuna. La mayoría de

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



estos eventos fueron de grado 1 de intensidad. Se informaron eventos de grado 3 en 3 (1,4 %) participantes en el brazo GEMCOVAC-19 y 2 (1,0 %) en el brazo COVISHIELD™.

Eventos adversos graves: No se informaron eventos adversos graves relacionados en los participantes que recibieron GEMCOVAC-19.

Datos de seguridad del ensayo clínico de fase III:

Se analizó la seguridad de 2044 sujetos (1424 sujetos en el brazo GEMCOVAC-19 y 620 sujetos en el brazo COVISHIELD™).

Eventos adversos locales solicitados:

Un total de 492 (34,6 %) sujetos en el brazo GEMCOVAC-19 y 183 (29,5 %) sujetos en el brazo COVISHIELD™ informaron un evento local solicitado. En los participantes que recibieron GEMCOVAC-19, el EA local solicitado notificado con mayor frecuencia después de cualquier vacunación fue el dolor en el lugar de la inyección (30,5 % de los participantes). Los otros eventos locales solicitados fueron experimentados por <5% de los sujetos. Todos los eventos locales solicitados fueron de gravedad de Grado 1 o Grado 2 y ninguno se informó como de Grado 3 o superior. Todos los eventos locales solicitados se recuperaron/resolvieron con una duración de 1 a 7 días.

Eventos adversos sistémicos solicitados:

Un total de 484 (34,0 %) sujetos en el brazo GEMCOVAC-19 y 221 (35,6 %) sujetos en el brazo COVISHIELD™ experimentaron al menos un evento sistémico solicitado. En los participantes que recibieron GEMCOVAC-19, el dolor de cabeza (15,7 % de los participantes) y la fiebre (16,6 % de los participantes) fueron los EA sistémicos solicitados notificados con mayor frecuencia después de cualquier dosis. Los participantes también informaron mialgia (8,2 %), fatiga (8,0) y escalofríos (5,6 %). Otros eventos sistémicos solicitados como artralgia, náuseas, vómitos, malestar general y enfermedad similar a la influenza fueron experimentados por menos del 5% de los sujetos. El inicio de la EA después de la vacunación fue el mismo día hasta un máximo de 6 días; EA resueltos dentro de un día o máximo de 8 días desde el inicio del evento. La mayoría de los AA sistémicos solicitados fueron de intensidad de Grado 1.

Eventos adversos no solicitados:

Un total de 28 (2,0 %) sujetos en el brazo GEMCOVAC-19 y 8 (1,3 %) sujetos en el brazo COVISHIELD™ informaron al menos un AA no solicitado después de cualquier vacunación. Todos los EA se consideraron no relacionados. La mayoría de los EA no solicitados fueron de grado 1 de intensidad.

Evento adverso grave:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En general, se informaron tres eventos adversos graves en el estudio hasta el día 43 que se resolvieron. En el estudio no se informó ningún evento que condujera a la muerte de un sujeto hasta el día 43. Ninguno de los eventos adversos graves condujo a la interrupción del tratamiento

Interacciones:

No se ha evaluado la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la coadministración de GEMCOVAC-19 con otras vacunas o medicamentos

Vía de administración: Intra-Muscular

Dosificación y Grupo etario:

Posología

GEMCOVAC-19 debe administrarse en dos dosis, la segunda dosis a los 28 días de la primera dosis. Se debe administrar un volumen de 0,5 ml por vía intramuscular. Se recomienda que las personas que reciben una primera dosis completen el ciclo de vacunación con GEMCOVAC-19.

Poblaciones Especiales

Ancianos: No se requiere ajuste de dosis para ancianos ≥ 18 años de edad.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de GEMCOVAC-19 en niños y adolescentes < 18 años.

Condición de venta: Venta con Receta/Autorización de Uso de Emergencia

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 127.05.2022,
- Ficha técnica Versión 27.05.2022

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que la información allegada corresponde en su componente clínico a:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



- Estudio fase 1 protocolo GBL/HGCO19/2020/01 de selección de dosis en 82 voluntarios sin evidencia de eventos adversos importantes en el que se seleccionó la dosis de 10 microgramos.
- Estudio fase 2/3 protocolo GBL/GEMCOVAC-19/2021/01, con diseño prospectivo, controlado seguido de una fase 3 de evaluación de seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de la vacuna en sujetos sanos. La fase 2 del estudio incluyó 415 voluntarios sin que se observen diferencia de eventos adversos con la vacuna comparadora Covishield, induciendo títulos de IgG GMT anti-spike similares entre ambas.
- La fase 3 incluyó 3000 sujetos en el brazo de Gemcovac y 1000 en el brazo Covishield, concluyendo buena tolerabilidad sin mostrar alarmas de seguridad, generando inmunogenicidad con títulos significativos de IgG GMT anti-spike y títulos de neutralización el día 43, mostrando no inferioridad con respecto a la vacuna Covishield.

Por lo anterior, la Sala considera que el interesado de allegar:

- Información clínica adicional, con desenlaces clínicos de mayor relevancia tales como disminución en la frecuencia de hospitalización, la necesidad de soporte ventilatorio y la necesidad de ingreso a UCI.
- Información clínica sobre la eficacia de la vacuna frente a variantes de predominancia epidemiológica tales como Ómicron y sus variantes.
- Información clínica sobre la eficacia de la vacuna para generar inmunogenicidad (humoral y celular) a más largo tiempo.
- Información sobre el uso de la vacuna en vida real.
- Información sobre las razones que llevaron al notable número de desviaciones del protocolo en el estudio fase 3 (1308, 473 de ellas, mayores) y cómo éstas pudieron impactar los resultados finales.
- Información clínica adicional sobre la eventual necesidad de dosis de refuerzo.
- Justificar las razones por las que no allegó estudios de toxicidad aguda, subaguda, crónica, incluyendo estudios de carcinogenicidad, genotoxicidad y de toxicidad reproductiva.

Se le recuerda al interesado que la información contenida en el FIE, en el resumen de experto, en la información para prescribir e inserto debe allegarse en idioma español.

Calidad:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En cuanto a los aspectos de calidad, el interesado debe responder los requerimientos que se detallarán en el Acto Administrativo.

Farmacovigilancia:

Una vez revisada la versión 0.1 para la vacuna GEMCOVAC, el Grupo de Farmacovigilancia solicita:

- 1. Allegar cuestionarios propuestos en farmacovigilancia de rutina, en español**
- 2. Resumen de PGR en español**
- 3. Propuesta de farmacovigilancia adicional**

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. ACTEMRA CONCENTRADO PARA INFUSIÓN 200MG/10ML

Expediente : 20221606
Radicado : 20211224372
Fecha : 25/10/2021
Interesado : F. Hoffmann - La Roche Ltd.

Composición: Cada vial contiene Tocilizumab 200mg

Forma farmacéutica: Concentrado para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

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 metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

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 Metotrexato. Puede

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas

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

Modificación de indicaciones

Modificación de precauciones y advertencias

Modificación de reacciones adversas

Modificación de interacciones

Modificación de dosificación

Nuevas 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 metotrexato, o cuando no puede continuarse el tratamiento con metotrexato.

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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Enfermedad por coronavirus de 2019 (covid-19)

El Tocilizumab está indicado para el tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) en pacientes adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos y necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al tocilizumab o a cualquiera de los excipientes. Infecciones graves y activas.

Nuevas 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.

En los pacientes con covid-19, no se debe administrar el tocilizumab si los pacientes tienen otra infección activa grave concurrente.

Se recomienda vigilar a los pacientes que estén recibiendo tratamientos biológicos contra la AR, la AIJp o la AIJs 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 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.

Los pacientes hospitalizados con covid-19 pueden tener concentraciones elevadas de ALT o AST. Se considera que la insuficiencia multiorgánica con afectación del hígado es una

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



complicación de la covid-19 grave. Al tomar la decisión de administrar el tocilizumab se deben sopesar los posibles beneficios y los riesgos del tratamiento agudo con tocilizumab. En los pacientes con covid 19 con concentraciones elevadas de ALT o AST más de 10 veces por encima del LSN, no se recomienda administrar tratamiento con tocilizumab. En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de las concentraciones de ALT y AST conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

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.

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 $<2 \times 10^9/L$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN $<0,5 \times 10^9/L$.

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 2.2 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.

En los pacientes con covid-19 con una CAN $<1 \times 10^9/L$, no se recomienda administrar el tratamiento.

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de la cifra de neutrófilos conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

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.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes, incluidos los pacientes con covid-19, con una cifra de plaquetas $<100 \times 10^3/\mu L$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas $<50 \times 10^3/\mu L$.

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.

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de la cifra de plaquetas conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en 2.2 Posología y forma de administración

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.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.:

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.

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control.

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	Celulitis, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, úlcera bucal, gastritis	Estomatitis, úlcera gástrica
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Exploraciones		Elevación de las Transaminasas	Aumento de la bilirrubina total

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



complementarias		hepáticas, aumento de peso	
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad, reacción en el lugar de la inyección	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.

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 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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).

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 adalimumab 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.

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. 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 periodo 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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Covid-19

La evaluación de la seguridad del tocilizumab en pacientes con covid-19 se basó en 3 ensayos aleatorizados, con enmascaramiento doble y comparativos con placebo (estudios ML42528, WA42380 y WA42511). En estos estudios, un total de 974 pacientes estuvieron expuestos al tocilizumab. No se proporcionan aquí datos de seguridad del estudio RECOVERY (en inglés, Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), dado que la obtención de datos de eventos adversos fue limitada.

Las siguientes reacciones adversas —que se enumeran en la tabla a continuación por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado— se han validado a partir de eventos que se registraron en ≥ 3 % de los pacientes tratados con tocilizumab y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo en la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511.

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\,000$).

Resumen de las reacciones adversas¹ observadas en pacientes con covid-19 tratados con tocilizumab²

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Término(s) de EA	Incidencia con el TCZ N = 974 n (%)	Frecuencia
--	------------------	---	------------

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos hepatobiliares	Transaminasas hepáticas elevadas	96 (9,9)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	88 (9,0)	Frecuente
	Diarrea	37 (3,8)	Frecuente
	Náuseas	33 (3,4)	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección urinaria	49 (5,0)	Frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	42 (4,3)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	39 (4,0)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	38 (3,9)	Frecuente
	Insomnio	36 (3,7)	Frecuente

1 En cada categoría, se cuenta a los pacientes una vez, independientemente del número de reacciones.

2 Incluye reacciones validadas notificadas en los estudios WA42511, WA42380 y ML42528.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Infecciones

En la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infecciones/infecciones graves estaban equilibradas entre los pacientes con covid-19 que recibieron el tocilizumab (30,3/18,6 %, n = 974) y los que recibieron el placebo (32,1/22,8 %, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides sistémicos al inicio (597 y 315 pacientes en los grupos del tocilizumab y del placebo, respectivamente) concordó con el perfil de seguridad de la población total evaluable en cuanto a la seguridad que se presenta en la tabla 2. En este subgrupo, se

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



registraron infecciones e infecciones graves en el 27,8 % y 18,1 % de los pacientes tratados con tocilizumab y en el 30,5 % y 22,9 % de los pacientes que recibieron el placebo, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Infecciones

En la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infecciones/infecciones graves estaban equilibradas entre los pacientes con covid-19 que recibieron el tocilizumab (30,3/18,6 %, n = 974) y los que recibieron el placebo (32,1/22,8 %, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides sistémicos al inicio (597 y 315 pacientes en los grupos del tocilizumab y del placebo, respectivamente) concordó con el perfil de seguridad de la población total evaluable en cuanto a la seguridad que se presenta en la tabla 2. En este subgrupo, se registraron infecciones e infecciones graves en el 27,8 % y 18,1 % de los pacientes tratados con tocilizumab y en el 30,5 % y 22,9 % de los pacientes que recibieron el placebo, respectivamente.

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 (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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 $1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ 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 $<1 \times 10^9/L$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores $<0,5 \times 10^9/L$ 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 $<1 \times 10^9/L$ 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.

Administración s.c.:

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 $<1 \times 10^9/L$ 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 109/L$ 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 $<1 \times 109/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 109/L$ 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 $<1 \times 109/L$ 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 $<1 \times 109/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 109/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 103/\mu l$ 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.

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 $\leq 50 \times 103/\mu l$.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$, 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 $\leq 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $< 100 \times 10^3 / \mu\text{l}$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

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% 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.

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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 i.v.:

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 (240 mg/dl), y el 15% presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL $\geq 4,1$ mmol/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 hipolipemiantes.

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.

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 $\geq 4,1$ mmol/L (160 mg/dl) con la administración s.c. semanal.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Alteraciones analíticas - Covid-19

Administración i.v.

La incidencia de alteraciones analíticas fue en general similar en los pacientes con covid-19 que recibieron una o dos dosis de tocilizumab, en comparación con los que recibieron el placebo, en los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, salvo algunas excepciones. La disminución de las cifras de plaquetas y de neutrófilos y el aumento de las concentraciones de ALT y AST fueron más frecuentes en los pacientes tratados con tocilizumab que en los que recibieron el 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.

Sobredosis

Son pocos los datos disponibles sobre la sobredosis de tocilizumab. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



única de 40 mg/kg i.v. No se observaron reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas graves en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg, i.v., aunque sí se observó una neutropenia limitante de la dosis.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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 ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Nuevas 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 benzodiazepinas), ya que quizá sea preciso ajustar las dosis de estos medicamentos para mantener su efecto terapéutico. Dada su prolongada semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Nueva dosificación y grupo etario

Instrucciones generales

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.

En pacientes adultos con covid-19, 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.

La formulación s.c. de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de dispositivo de seguridad preinsertado, o una pluma precargada de un solo uso. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis reumatoide (formulaciones i.v. y s.c.)

Régimen de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL):

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.

La formulación i.v. de tocilizumab no debe administrarse por vía s.c.

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.,

En pacientes adultos con covid-19, 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.

La formulación s.c. de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de dispositivo de seguridad preinsertado, o una pluma precargada de un solo uso. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

Artritis reumatoide (formulaciones i.v. y s.c.)

Régimen de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL):

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La formulación i.v. de tocilizumab no debe administrarse por vía s.c.

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 graves.

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

Valor analítico	Medidas que deben tomarse
-----------------	---------------------------

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



> 1 – 3 veces el LSN	Modificar la dosis del FAME concomitante como convenga. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab i.v. con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab s.c. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica.
> 3 – 5 veces el LSN	Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a <3 veces el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores >1-3 veces el LSN. En caso de aumentos persistentes >3 veces el LSN (confirmado en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.
> 5 veces el LSN	Retirar el tocilizumab.

Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja

Valor analítico (células $\times 10^9/L$)	Medida
CAN > 1	Mantener la dosis.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CAN 0,5 – 1	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/L$, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes tratados con tocilizumab s.c., cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/L$, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.
CAN < 0,5	Retirar el tocilizumab.

Cifra de plaquetas baja

Valor analítico (células $\times 10^3/\mu l$)	Medida
50 – 100	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu l$, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes e tratamiento con tocilizumab s.c., cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu l$, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica.
< 50	Retirar el tocilizumab.

Covid-19 (únicamente formulación i.v.)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de tocilizumab para el tratamiento de pacientes adultos con covid-19 es una infusión única de 8 mg/kg de 60 minutos de duración.

Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una infusión adicional de 8 mg/kg de tocilizumab al menos 8 horas después de la infusión inicial.

No se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión en los pacientes con covid-19.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) (formulaciones i.v. y s.c.)

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.

Esquema de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL)

La dosis recomendada de tocilizumab i.v. en los pacientes con AIJp es de:

10 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,

8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,

administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v.

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) (formulaciones i.v. y s.c.)

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 i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL)

La dosis recomendada de tocilizumab i.v. en los pacientes con AIJs es de:

12 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,

8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,

administrados 1 vez cada 2 semanas en infusión i.v.

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:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en niños con afecciones que no sean la AIJp o la AIJs. No se ha estudiado a niños menores de 2 años.
Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Farmacocinética en poblaciones especiales). 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.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora encuentra que el interesado solicita aprobación de la indicación *“tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) en pacientes adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos y necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica”*, para el principio activo Tocilizumab. Como soporte clínico presenta los estudios MARIPOSA, RECOVERY, COVACTA, EMPACTA, REMDACTA, cuyos resultados sugieren que, en pacientes con Covid-19 severo confirmado, la administración de una dosis de tocilizumab se asocia con una disminución de mortalidad a los 21 y 28 días, así como en otras variables incluida la necesidad de ventilación mecánica, beneficio para el cual no se encontró significación estadística en estudios individuales; sin embargo, diversos análisis agrupados de los datos coinciden en sugerir que el beneficio es altamente probable. El beneficio es más notorio en pacientes que han recibido o están recibiendo

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



corticoides como parte del tratamiento y en quienes está iniciando un síndrome de liberación de citoquinas. Por lo anterior la Sala recomienda aprobar la solicitud con la siguiente indicación:

“tratamiento de la enfermedad por coronavirus 2019 (Covid-19) severo confirmado en pacientes adultos hospitalizados que estén recibiendo corticosteroides sistémicos, necesiten oxigenoterapia o ventilación mecánica, no presenten infección bacteriana o viral diferente a Covid-19 y estén desarrollando un síndrome de liberación de citoquinas y cuyo diagnóstico incluya proteína C reactiva mayor a 75mg/L”.

Adicionalmente, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de precauciones y advertencias, reacciones adversas, interacciones y dosificación con la siguiente información

Nuevas 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.

En los pacientes con covid-19, no se debe administrar el tocilizumab si los pacientes tienen otra infección activa grave concurrente.

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

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 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

Los pacientes hospitalizados con covid-19 pueden tener concentraciones elevadas de ALT o AST. Se considera que la insuficiencia multiorgánica con afectación del hígado es una complicación de la covid-19 grave. Al tomar la decisión de administrar el tocilizumab se deben sopesar los posibles beneficios y los riesgos del tratamiento agudo con tocilizumab. En los pacientes con covid 19 con concentraciones elevadas de ALT o AST más de 10 veces por encima del LSN, no se recomienda administrar tratamiento con tocilizumab.

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de las concentraciones de ALT y AST conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

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.

Abuso y dependencia de fármacos

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 $<2 \times 10^9/L$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una CAN $<0,5 \times 10^9/L$.

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 2.2 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.

En los pacientes con covid-19 con una CAN $<1 \times 10^9/l$, no se recomienda administrar el tratamiento.

En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de la cifra de neutrófilos conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

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.

Se procederá con cautela cuando se plantee iniciar el tratamiento con tocilizumab en pacientes, incluidos los pacientes con covid-19, con una cifra de plaquetas $<100 \times 10^3/\mu l$. No se recomienda el tratamiento en pacientes con una cifra de plaquetas $<50 \times 10^3/\mu l$.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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. En los pacientes con covid-19, se debe hacer el seguimiento de la cifra de plaquetas conforme a las prácticas clínicas habituales actuales.

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. Consúltense las modificaciones posológicas recomendadas según las concentraciones de las aminotransferasas en 2.2 Posología y forma de administración

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.

Nuevas reacciones adversas

Ensayos clínicos

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.:

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.

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 ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$).

Tabla 1: Resumen de las RA en pacientes con artritis reumatoide que recibieron tocilizumab en monoterapia o en combinación con metotrexato u otro FAME en la población global de control.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas	Celulitis, herpes simple bucal, herpes zóster	Diverticulitis
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, úlceras bucal, gastritis	Estomatitis, úlceras gástricas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Exantema, prurito, urticaria	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, mareos	
Exploraciones		Elevación de las <i>Transaminasas</i>	Aumento de la bilirrubina total

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



complementarias		hepáticas, aumento de peso	
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Leucocitopenia, neutropenia	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia	Hipertrigliceridemia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		Edema periférico, reacciones de hipersensibilidad, reacción en el lugar de la inyección	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Tos, disnea	
Trastornos oculares		Conjuntivitis	
Trastornos renales			Nefrolitiasis
Trastornos endocrinos			Hipotiroidismo

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Artritis reumatoide

Pacientes tratados con tocilizumab i.v.

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 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,

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 adalimumab 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.

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. 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(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.

Covid-19

La evaluación de la seguridad del tocilizumab en pacientes con covid-19 se basó en 3 ensayos aleatorizados, con enmascaramiento doble y comparativos con placebo (estudios ML42528, WA42380 y WA42511). En estos estudios, un total de 974 pacientes estuvieron expuestos al tocilizumab. No se proporcionan aquí datos de seguridad del estudio RECOVERY (en inglés, Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy), dado que la obtención de datos de eventos adversos fue limitada.

Las siguientes reacciones adversas —que se enumeran en la tabla a continuación por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado— se han validado a partir de eventos que se registraron en ≥ 3 % de los pacientes tratados con tocilizumab y con más frecuencia que en los pacientes que recibieron el placebo en la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511.

La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen de las reacciones adversas¹ observadas en pacientes con covid-19 tratados con tocilizumab²



Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado	Término(s) de EA	Incidencia con el TCZ N = 974 n (%)	Frecuencia
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas hepáticas elevadas	96 (9,9)	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	88 (9,0)	Frecuente
	Diarrea	37 (3,8)	Frecuente
	Náuseas	33 (3,4)	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección urinaria	49 (5,0)	Frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión	42 (4,3)	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipopotasemia	39 (4,0)	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	38 (3,9)	Frecuente
	Insomnio	36 (3,7)	Frecuente

1 En cada categoría, se cuenta a los pacientes una vez, independientemente del número de reacciones.

2 Incluye reacciones validadas notificadas en los estudios WA42511, WA42380 y ML42528.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Infecciones

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infecciones/infecciones graves estaban equilibradas entre los pacientes con covid-19 que recibieron el tocilizumab (30,3/18,6 %, n = 974) y los que recibieron el placebo (32,1/22,8 %, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides sistémicos al inicio (597 y 315 pacientes en los grupos del tocilizumab y del placebo, respectivamente) concordó con el perfil de seguridad de la población total evaluable en cuanto a la seguridad que se presenta en la tabla 2. En este subgrupo, se registraron infecciones e infecciones graves en el 27,8 % y 18,1 % de los pacientes tratados con tocilizumab y en el 30,5 % y 22,9 % de los pacientes que recibieron el placebo, respectivamente.

Artritis idiopática juvenil poliarticular

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos Infecciones

En la población agrupada evaluable en cuanto a la seguridad de los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, las tasas de eventos de infecciones/infecciones graves estaban equilibradas entre los pacientes con covid-19 que recibieron el tocilizumab (30,3/18,6 %, n = 974) y los que recibieron el placebo (32,1/22,8 %, n = 483).

El perfil de seguridad observado en el subgrupo de pacientes que estaban recibiendo corticoesteroides sistémicos al inicio (597 y 315 pacientes en los grupos del tocilizumab y del placebo, respectivamente) concordó con el perfil de seguridad de la población total evaluable en cuanto a la seguridad que se presenta en la tabla 2. En este subgrupo, se registraron infecciones e infecciones graves en el 27,8 % y 18,1 % de los pacientes tratados con tocilizumab y en el 30,5 % y 22,9 % de los pacientes que recibieron el placebo, respectivamente.

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-

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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.

En general, los tipos de reacciones adversas en pacientes con AIJs fueron similares a los observados en pacientes con.

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 $1 \times 10^9/l$ y la aparición de infecciones graves en ninguna de las indicaciones.

Artritis reumatoide

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se observó una disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ 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 $CAN <1 \times 10^9/L$ tuvieron lugar en un plazo de 8 semanas desde el inicio del tratamiento. Se notificaron casos de disminución hasta valores $<0,5 \times 10^9/L$ 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 $<1 \times 10^9/L$ 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.

Administración s.c.:

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 $<1 \times 10^9/L$ 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 $<1 \times 10^9/L$ 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 $<1 \times 10^9/L$ en el 3,7% de los pacientes.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ 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 $<1 \times 10^9/L$ 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 $<1 \times 10^9/L$ en el 15% de los pacientes del grupo del tocilizumab.

No hubo una relación clara entre la disminución de la cifra de neutrófilos hasta $<1 \times 10^9/L$ y la aparición de infecciones graves.

Plaquetas

Artritis reumatoide

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administración i.v.:

En los ensayos comparativos de 6 meses de duración, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ 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.

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 $\leq 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$.

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 $\square 50 \times 10^3 / \mu\text{l}$, 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 $\square 100 \times 10^3/\mu\text{l}$.

En el estudio de prolongación sin enmascaramiento en curso, se registró una disminución de la cifra de plaquetas hasta $<100 \times 10^3/\mu\text{l}$ en el 3% de los pacientes del grupo del tocilizumab, sin eventos hemorrágicos asociados.

Elevación de la concentración de enzimas hepáticas

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

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%

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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% 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.

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

Artritis reumatoide

Administración i.v.:

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 (240 mg/dl), y el 15% presentaron un aumento sostenido del colesterol LDL $\geq 4,1$ mmol/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.

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 $\geq 4,1$ 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.

Alteraciones analíticas - Covid-19

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Administración i.v.

La incidencia de alteraciones analíticas fue en general similar en los pacientes con covid-19 que recibieron una o dos dosis de tocilizumab, en comparación con los que recibieron el placebo, en los estudios ML42528, WA42380 y WA42511, salvo algunas excepciones. La disminución de las cifras de plaquetas y de neutrófilos y el aumento de las concentraciones de ALT y AST fueron más frecuentes en los pacientes tratados con tocilizumab que en los que recibieron el 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.

Sobredosis

Son pocos los datos disponibles sobre la sobredosis de tocilizumab. Se ha notificado un caso de sobredosis accidental en el que un paciente con mieloma múltiple recibió una dosis única de 40 mg/kg i.v. No se observaron reacciones adversas. No se registraron reacciones adversas graves en voluntarios sanos que recibieron una dosis única de hasta 28 mg/kg, i.v., aunque sí se observó una neutropenia limitante de la dosis.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

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.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento.

Nuevas 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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



semivida de eliminación ($t_{1/2}$), el efecto del tocilizumab en la actividad enzimática del CYP450 puede persistir varias semanas después de suspender el tratamiento. Nueva dosificación y grupo etario

Instrucciones generales

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.

En pacientes adultos con covid-19, 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.

La formulación s.c. de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de dispositivo de seguridad preinsertado, o una pluma precargada de un solo uso. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

Artritis reumatoide (formulaciones i.v. y s.c.)

Régimen de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL):

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.

La formulación i.v. de tocilizumab no debe administrarse por vía s.c.

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.,

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En pacientes adultos con covid-19, 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. La formulación s.c. de tocilizumab se administra con una jeringa precargada de un solo uso, provista de dispositivo de seguridad preinsertado, o una pluma precargada de un solo uso. La primera inyección se aplicará bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. Se alternarán los sitios de inyección recomendados (abdomen, muslo y parte superior del brazo); nunca se aplicarán las inyecciones en lunares, cicatrices o zonas donde la piel sea dolorosa a la palpación, presente hematomas, esté enrojecida, sea dura o no esté intacta.

Artritis reumatoide (formulaciones i.v. y s.c.)

Régimen de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL):

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

La formulación i.v. de tocilizumab no debe administrarse por vía s.c.

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

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



de administrar la siguiente dosis. Los pacientes deben acudir al médico de inmediato en el caso de que presenten signos de reacciones alérgicas graves.

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

Valor analítico	Medidas que deben tomarse
-----------------	---------------------------

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



> 1 – 3 veces el LSN	Modificar la dosis del FAME concomitante como convenga. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab i.v. con un aumento persistente en este intervalo, se reducirá la dosis de tocilizumab hasta 4 mg/kg o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará con 4 mg/kg u 8 mg/kg, según la evolución clínica. En los pacientes en tratamiento con tocilizumab s.c. que presenten elevaciones persistentes en este intervalo, se reducirá la frecuencia de inyección de tocilizumab hasta 1 vez cada 2 semanas o se suspenderá la administración hasta que se haya normalizado la concentración de ALT y AST. Se reanudará la administración con una inyección por semana o cada 2 semanas, según la evolución clínica.
> 3 – 5 veces el LSN	Suspender la administración de tocilizumab hasta que descienda a <3 veces el LSN y seguir las recomendaciones antedichas para valores >1-3 veces el LSN. En caso de aumentos persistentes >3 veces el LSN (confirmado en pruebas repetidas; v. 2.4.4), se retirará el tocilizumab.
> 5 veces el LSN	Retirar el tocilizumab.

Cifra absoluta de neutrófilos (CAN) baja

Valor analítico (células $\times 10^9/L$)	Medida
CAN > 1	Mantener la dosis.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



CAN 0,5 – 1	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/L$, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes tratados con tocilizumab s.c., cuando la CAN sea $>1 \times 10^9/L$, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana, según la evolución clínica.
CAN < 0,5	Retirar el tocilizumab.

Cifra de plaquetas baja

Valor analítico (células $\times 10^3/\mu l$)	Medida
50 – 100	Suspender la administración de tocilizumab. En los pacientes tratados con tocilizumab i.v., cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu l$, se reanudará la administración de tocilizumab en dosis de 4 mg/kg y se aumentará hasta 8 mg/kg según la evolución clínica. En los pacientes e tratamiento con tocilizumab s.c., cuando la cifra de plaquetas sea $>100 \times 10^3/\mu l$, se reanudará la inyección de tocilizumab cada 2 semanas y se aumentará la frecuencia hasta 1 vez por semana según la evolución clínica.
< 50	Retirar el tocilizumab.

Covid-19 (únicamente formulación i.v.)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La dosis recomendada de tocilizumab para el tratamiento de pacientes adultos con covid-19 es una infusión única de 8 mg/kg de 60 minutos de duración.

Si los signos o síntomas clínicos empeoran o no mejoran después de la primera dosis, se puede administrar una infusión adicional de 8 mg/kg de tocilizumab al menos 8 horas después de la infusión inicial.

No se recomiendan dosis superiores a 800 mg por infusión en los pacientes con covid-19.

Artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJp) (formulaciones i.v. y s.c.)

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.

Esquema de administración i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL)

**La dosis recomendada de tocilizumab i.v. en los pacientes con AIJp es de:
10 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,
8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,
administrados 1 vez cada 4 semanas en infusión i.v.**

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) (formulaciones i.v. y s.c.)

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 i.v. (Actemra 80 mg/4mL y Actemra 200 mg/10mL)

La dosis recomendada de tocilizumab i.v. en los pacientes con AIJs es de:

**12 mg/kg en los pacientes que pesen menos de 30 kg,
8 mg/kg en los pacientes que pesen ≥ 30 kg,**

administrados 1 vez cada 2 semanas en infusión i.v.

Esquema de administración s.c. (Actemra solución inyectable 162 mg/0,9mL)

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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 estudiado la seguridad ni la eficacia del tocilizumab en niños con afecciones que no sean la AIJp o la AIJs. No se ha estudiado a niños menores de 2 años.

Ancianos: No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Farmacocinética en poblaciones especiales). 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.

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

3.4.2.2. SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA

Expediente : 20205136

Radicado : 20221101980

Fecha : 01/06/2022

Interesado : Moderna Switzerland GMBH.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Una dosis (0,5 mL) contiene 100 microgramos de ARN mensajero (ARNm) (encapsulado en nanopartículas lipídicas SM-102).

ARN mensajero (ARNm) monocatenario con caperuza en el extremo 5' producido mediante transcripción in vitro acelular a partir de los moldes de ADN correspondientes, que codifica la proteína de la espícula (S) viral del SARS-CoV-2.

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Spikevax está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 6 años de edad y mayores.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes del producto.

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

- Modificación de indicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto allegado mediante radicado 20221101980
- Información para prescribir allegado mediante radicado 20221101980

Nuevas indicaciones

Spikevax está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 6 meses de edad en adelante.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

Nuevas precauciones y advertencias

Trazabilidad

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



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

Hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de anafilaxia en personas que han recibido Spikevax. Siempre debe haber fácilmente disponibles el tratamiento y la supervisión médica adecuada en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar las dosis posteriores de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia con una dosis anterior de Spikevax.

Miocarditis y pericarditis

Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Spikevax.

Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes.

Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Aún no se ha caracterizado el riesgo de miocarditis tras una tercera dosis o dosis de refuerzo de Spikevax.

Reacciones relacionadas con ansiedad

Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas al acto vacunal como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante

La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Como sucede con otras inyecciones intramusculares, la vacuna debe administrarse con precaución a las personas que reciban tratamiento anticoagulante o a aquellas que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Exacerbaciones del síndrome de extravasación capilar

Se han notificado algunos casos de exacerbación del síndrome de extravasación capilar en los primeros días después de la vacunación con Spikevax. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los signos y síntomas de síndrome de extravasación capilar para reconocer y tratar rápidamente el trastorno. En personas con antecedentes médicos de síndrome de extravasación capilar, la vacunación debe planificarse en colaboración con los expertos médicos pertinentes.

Personas inmunocomprometidas

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Spikevax puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

La recomendación de considerar una tercera dosis en personas gravemente inmunocomprometidas se basa en la evidencia serológica limitada con pacientes inmunocomprometidos tras un trasplante de órgano sólido.

Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de efectividad de la vacuna

Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 14 días después de la segunda dosis. Como con cualquier vacuna, la vacunación con Spikevax puede no proteger a todas las personas que la reciban.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Esta vacuna contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por dosis de 0,5ml; es decir, esencialmente “exenta de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Participantes de 18 años de edad en adelante

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La seguridad de Spikevax se evaluó en un estudio clínico en curso en fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 30 351 participantes de 18 años de edad o mayores que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n = 15185) o un placebo (n = 15166) (NCT04470427). En el momento de la vacunación, la media de edad de la población era de 52 años (intervalo 18-95); 22831(75,2 %) de los participantes tenían entre 18 y 64 años de edad y 7520 (24,8 %) de los participantes tenían 65 años o más.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección (92%), fatiga (70%), cefalea (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4 %), escalofríos (45,4%), náuseas/vómitos (23 %), hinchazón/sensibilidad axilar (19,8 %), fiebre (15,5 %), hinchazón en el lugar de la inyección (14,7 %) y enrojecimiento (10 %). Las reacciones adversas fueron, por lo general, de intensidad leve o moderada y se resolvieron unos días después de la vacunación. En las personas de mayor edad se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactogenia.

En general, se observó una mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos de edad más jóvenes: la incidencia de hinchazón/sensibilidad axilar, fatiga, cefalea, mialgia, artralgia, escalofríos, náuseas/vómitos y fiebre fue mayor en los adultos de 18 a <65 años de edad que en aquellas personas de 65 años en adelante. Las reacciones adversas locales y sistémicas se notificaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera dosis.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Los datos de la seguridad de Spikevax en adolescentes se han recogido de un estudio clínico en curso en fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 a 17 años de edad que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n = 2486) o un placebo (n = 1240) (NCT04649151). Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax y los que recibieron un placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de 12 a 17 años fueron dolor en el lugar de la inyección (97%), cefalea (78%), fatiga (75%), mialgia (54%), escalofríos (49%), hinchazón/sensibilidad axilar (35%), artralgia (35%), náuseas/vómitos (29%), hinchazón en el lugar de la inyección (28%), eritema en el lugar de la inyección (26%) y fiebre (14%).

Niños de 6 a 11 años

Los datos de seguridad de Spikevax en niños se recopilaron en un estudio clínico en curso de fase 2/3 de dos partes, aleatorizado y con enmascaramiento del observador realizado en Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). La parte 1 fue una fase abierta del ensayo sobre seguridad, selección de la dosis e inmunogenia, y en ella se incluyeron a

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



380 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron al menos 1 dosis (0,25ml) de Spikevax. La parte 2 es la fase controlada con placebo para estudiar la seguridad e incluyó a 4016 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron al menos una dosis (0,25ml) de Spikevax (n=3,012) o placebo (n=1,004). Ninguno de los participantes de la parte 1 participó en la parte 2. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax y los que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes de los participantes de 6 a 11 años de edad después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (98,4%), fatiga (73,1%), cefalea (62,1%), mialgia (35,3%), escalofríos (34,6%), náuseas/vómitos (29,3%), hinchazón/sensibilidad axilar (27,0%), fiebre (25,7%), eritema en el lugar de la inyección (24,0%), hinchazón en el lugar de la inyección (22,3%) y artralgia (21,3%).

Niños de 6 meses a 5 años de edad

En Estados Unidos y Canadá se llevó a cabo un estudio en curso en fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento del observador para evaluar la seguridad, tolerabilidad, reactogenicidad y eficacia de Spikevax. Este estudio contó con la participación de 10390 personas de 6 meses a 11 años de edad que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n=7798) o placebo (n=2592).

El estudio incluyó a niños en 3 grupos etarios: de 6 a 11 años; de 2 a 5 años; y de 6 a 23 meses. En este estudio pediátrico participaron 6388 personas de 6 meses a 5 años de edad que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n=4791) o placebo (n=1597). Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax y los que recibieron el placebo.

En este estudio clínico, las reacciones adversas en los participantes de 6 a 23 meses de edad después de la administración de la pauta inicial fueron irritabilidad/lanto (81,5%), dolor en el lugar de la inyección (56,2%), somnolencia (51,1%), pérdida del apetito (45,7%), fiebre (21,8%), hinchazón en el lugar de la inyección (18,4%), eritema en el lugar de la inyección (17,9%) e hinchazón/sensibilidad axilar (12,2%).

En un estudio clínico, las reacciones adversas en participantes de 24 a 36 meses de edad después de la administración de la pauta inicial fueron dolor en el lugar de la inyección (76,8%), irritabilidad/lanto (71,0%), somnolencia (49,7%), pérdida del apetito (42,4%), fiebre (26,1%), eritema en el lugar de la inyección (17,9%), hinchazón en el lugar de la inyección (15,7%) e hinchazón/sensibilidad axilar (11,5%).

En un estudio clínico, las reacciones adversas en los participantes de 37 meses a 5 años de edad después de la administración de la pauta inicial fueron dolor en el lugar de la inyección (83,8%), fatiga (61,9%), cefalea (22,9%), mialgia (22,1%), fiebre (20,9%), escalofríos

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



(16,8%), náuseas/vómitos (15,2%), hinchazón/sensibilidad axilar (14,3%), artralgia (12,8%) en el lugar de la inyección (9,5%) e hinchazón en el lugar de la inyección (8,2%).

Tabla de reacciones adversas de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la autorización en niños y personas de 6 meses en adelante

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos generados en varios estudios clínicos controlados con placebo:

- En 30351adultos ≥ 18 años de edad,
 - 3726adolescentes de 12 a 17 años de edad,
 - 4002niños de 6 a 11 años de edad,
 - 6388niños de 6 meses a 5 años de edad
 - y la experiencia posterior a la comercialización.
- Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes:
Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (tabla 2).

Tabla2: Reacciones adversas de estudios clínicos de Spikevax y de la experiencia posterior a la autorización en niños y en personas de 6 meses de edad en adelante

Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	No conocido	Anafilaxia Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito†
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad/llanto†
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Somnolencia†
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Parálisis facial periférica aguda‡ Hipoestesia Parestesia
Trastornos cardiacos	Muy raras	Miocarditis
		Pericarditis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas/vómitos
	Frecuentes	Diarrea
	Raras	Dolor abdominal§
	Frecuentes	Erupción cutánea

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Fatiga Escalofríos Fiebre Hinchazón en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Eritema en el lugar de la inyección Urticaria en el lugar de la inyección Erupción en el lugar de la inyección Reacción retardada en el lugar de la inyección [†]
	Poco frecuentes	Prurito en el lugar de la inyección
	Raras	Hinchazón facial [‡]

* La linfadenopatía fue registrada como linfadenopatía axilar en el mismo lado del lugar de la inyección. En algunos casos se vieron afectados otros ganglios linfáticos (p. ej., cervicales, supraclaviculares).

† Observado en la población pediátrica (de 6 meses a 5 años de edad).

‡ A lo largo del periodo de seguimiento de seguridad, se notificó parálisis facial periférica aguda en tres participantes del grupo de Spikevax y un participante del grupo de placebo. El momento de aparición en los participantes del grupo de la vacuna fue a los 22 días, 28 días y 32 días después de la dosis 2.

§ Se observó dolor abdominal en la población pediátrica (de 5 a 11 años de edad): un 0,2 % en el grupo de Spikevax y un 0 % en el grupo del placebo.

* La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 9 días después de la primera inyección, y de 11 días después de la segunda inyección. La mediana de duración fue de 4 días después de la primera inyección, y de 4 días después de la segunda inyección.

* Hubo dos acontecimientos adversos graves de hinchazón facial en los receptores de la vacuna con antecedentes de inyección de rellenos dermatológicos. La aparición de la hinchazón se notificó en el día 1 y día 3, respectivamente, en relación con el día de la vacunación.

La reactogenia y el perfil de seguridad en 343 sujetos que recibieron Spikevax, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 al inicio, fue comparable a la de los sujetos seronegativos para el SARS-CoV-2 al inicio.

Participantes de 18 años en adelante (dosis de refuerzo)

La seguridad, reactogenia e inmunogenia de una dosis de refuerzo de Spikevax se están evaluando en un estudio en curso de fase 2 de confirmación de dosis, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento del observador, en participantes de 18 años de edad en adelante (NCT04405076). En este estudio, 198 participantes recibieron dos dosis (0,5 ml, 100 microgramos, con 1 mes de diferencia entre ellas) como pauta inicial de

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



vacunación con Spikevax. En una fase abierta de este estudio, 167 de esos participantes recibieron una única dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) una vez transcurridos al menos 6 meses desde la segunda dosis de la pauta inicial de vacunación. El perfil de reacciones adversas solicitadas con la dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) fue similar al observado tras la segunda dosis de la pauta inicial de vacunación.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis

El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Spikevax es más alto en los varones jóvenes.

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Spikevax. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 1,316 (IC del 95% de 1,299 a 1,333) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días después de la segunda dosis hubo 1,88 (IC del 95% de 0,956 a 2,804) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10000 en comparación con las personas no expuestas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

En caso de efectos adversos, notifíquelo en Colombia a través del teléfono 01 800 012 9706, o por correo electrónico a modernapv@modernatx.com. Para solicitar información médica, puede dirigirse a latammedinfo@modernatx.com.

Puede consultar detalles de la política de privacidad en caso de notificación de efectos adversos en el siguiente enlace: <https://www.modernacovid19global.com/eu/es/privacy-policy>.

También puede reportar cualquier reacción adversa grave después de la vacunación directamente al responsable del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) de su institución para que se reporte al Instituto Nacional de Salud (INS). Adicionalmente, notifique cualquier reacción adversa leve después de la vacunación directamente al programa de farmacovigilancia de su institución, para que éste lo reporte al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

Nueva dosificación / grupo etario
Posología y forma de administración
Posología

Consulte la tabla 1 a continuación para conocer la dosificación en la concentración de Spikevax y el tipo de vacunación.

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tabla1: posología de Spikevax para pauta inicial, personas gravemente inmunocomprometidas y dosis de refuerzo

Concentración	Tipo de vacunación	Edad(es)	Dosis	Recomendaciones
0,20 mg/ml	<i>Pauta inicial</i>	<i>Personas de 12 años en adelante</i>	2 (dos) dosis de 100 microgramos (0,5 ml cada una)	Se recomienda administrar la segunda dosis 28 días después de la primera dosis.
		<i>Niños de 6 a 11 años*</i>	2 (dos) dosis de 50 microgramos (0,25 ml cada una, con 50 microgramos de ARN mensajero, lo cual es la mitad de la dosis de la pauta inicial para personas de 12 años en adelante)	
	Personas inmunocomprometidas	<i>Personas de 12 años en adelante</i>	0,5 ml, 100 microgramos	Se puede administrar una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda dosis.
		<i>Niños de 6 a 11 años*</i>	0,25 ml, 50 microgramos	
	<i>Dosis de refuerzo</i>	<i>Personas de 12 años en adelante</i>	0,25 ml, que contiene 50 microgramos de ARN mensajero; debe administrarse por vía intramuscular	Spikevax se puede administrar como refuerzo en adultos que han recibido una pauta inicial con Spikevax o una pauta inicial que comprende otra vacuna de ARNm o vacuna vectorial

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL

				adenoviral al menos 3 meses después de completar la pauta inicial.
0,10 mg/ml	<i>Pauta inicial</i>	<i>Niños de 6 a 11 años de edad</i>	2 (dos) dosis de 50 microgramos (0,5 ml cada una, que contiene 50 microgramos de ARNm)	Se recomienda administrar la segunda dosis 28 días después de la primera dosis.
		<i>Niños de 6 meses a 5 años de edad†</i>	2 (dos) dosis de 25 microgramos (0,25 ml cada una, que contiene 25 microgramos ARNm)	
	<i>Personas inmunocomprometidas</i>	<i>Niños de 6 a 11 años de edad</i>	0,5 ml, 50 microgramos	Se puede administrar una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda dosis.
		<i>Niños de 6 meses a 5 años de edad†</i>	0,25 ml, 25 microgramos	
	<i>Dosis de refuerzo</i>	<i>Personas de 12 años de edad en adelante</i>	0,5 ml, que contiene 50 microgramos de ARNm, debe ser administrada por vía intramuscular	Spikevax se puede usar para reforzar a adultos que han recibido una pauta inicial con Spikevax o una pauta inicial que comprende otra vacuna de ARNm o vacuna de vector adenoviral al menos 3 meses después de completar la pauta inicial.

* Si un niño cumple 12 años entre su primera y segunda dosis, la segunda dosis de Spikevax debe ser la misma que la primera dosis.

† Si un niño cumple 6 años entre su primera y segunda dosis, la segunda dosis de Spikevax debe ser la misma que la primera dosis.

Población pediátrica

No se determinó todavía la seguridad y la eficacia de Spikevax en niños de menos de 6 meses. No se dispone de datos.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población de edad avanzada

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Spikevax durante el segundo y el tercer trimestre no han demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal.

Lactancia

No se prevén efectos en niños / recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica a Spikevax en madres en periodo de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en periodo de lactancia después de la vacunación no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños / recién nacidos lactantes.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada por el interesado sobre la vacuna SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA para ampliar la indicación en la que incluye niños desde los 6 meses, las Sala encuentra que el interesado allega como soporte principal:

El estudio P204 fase 2/3, en el que evalúa dosis, seguridad, tolerabilidad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA en niños menores de 12 años, presenta los resultados del grupo etario de 6 meses a <12 años; y compara los resultados con los del estudio P301 fase 3 en curso, mediante el cual se aprobó la inclusión en ASUE de la vacuna COVID-19 de SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA para la población mayores de 18 años.

En la parte 1 del estudio P204 encontraron que la dosis que permite una adecuada respuesta de anticuerpos sin incrementar los efectos adversos relacionados con la reactogenicidad fue 25 microgramos en población de 6 meses a 2 años, 50 microgramos en población de 6 a 11 años.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se reporta los resultados del seguimiento en promedio de dos meses después de la segunda dosis de los niños incluidos en el estudio P204.

En la parte 2 del estudio P204, controlado con placebo en distribución 3:1, se encontró que en los niños de 6 meses a 11 años la administración de la vacuna SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA produce una respuesta de títulos de anticuerpos similar al encontrado en el estudio P301 efectuado en adolescentes y adultos mayores de 18 años. Asimismo, la respuesta de reactogenicidad y efectos adversos fue similar, no se observaron casos de miocarditis ni pericarditis, eventos que se han reportado con la vacuna en el uso postcomercialización con una incidencia rara en especial en varones de 18 a 24 años de edad, lo que es motivo de vigilancia a nivel internacional. No se encontraron nuevas señales de alarma en el seguimiento que se hizo hasta la fecha de corte; a la fecha del análisis no se encontraron datos sobre eficacia para prevenir casos severos, hospitalización, ingreso a UCI, muerte u otras complicaciones.

A pesar de que la información disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA en niños de 6 meses a 11 años es limitada y teniendo en cuenta el bajo riesgo de complicaciones y de muerte en los niños por COVID-19, comparado con los grupos de riesgo, lo que se conoce sobre la seguridad de la vacuna, el análisis del desarrollo de la pandemia, las tendencias epidemiológicas, la disponibilidad de vacunas, las necesidades de salud pública, el contexto socioeconómico y cultural del país incluida la necesidad de mantener la escolaridad y otras actividades importantes para el bienestar de los niños, la Sala recomienda aprobar la solicitud de modificación de la ASUE de la vacuna SPIKEVAX COVID-19 VACCINE MODERNA para incluir en la indicación el grupo etario de 6 meses.

Así mismo, la Sala recomienda aprobar las modificaciones de indicaciones, dosificación y grupo etario, precauciones y advertencias y reacciones adversas.

Nuevas indicaciones

Spikevax está indicada para la inmunización activa para prevenir la COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, en personas de 6 meses de edad en adelante.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

Nuevas precauciones y advertencias

Trazabilidad

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

Hipersensibilidad y anafilaxia

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Se han notificado casos de anafilaxia en personas que han recibido Spikevax. Siempre debe haber fácilmente disponibles el tratamiento y la supervisión médica adecuada en caso de que se produzca una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Se recomienda una observación estrecha durante al menos 15 minutos tras la vacunación. No se debe administrar las dosis posteriores de la vacuna a las personas que hayan experimentado anafilaxia con una dosis anterior de Spikevax.

Miocarditis y pericarditis

Existe un mayor riesgo de miocarditis y pericarditis tras la vacunación con Spikevax.

Estos trastornos pueden aparecer a los pocos días de la vacunación y se produjeron principalmente en un plazo de 14. Se han observado con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacunación, y con mayor frecuencia en varones jóvenes.

Los datos disponibles indican que el curso de la miocarditis y la pericarditis tras la vacunación no es diferente del curso de la miocarditis o la pericarditis en general.

Los profesionales sanitarios deben estar atentos a los signos y síntomas de la miocarditis y la pericarditis. Se debe indicar a los vacunados que acudan inmediatamente a un médico si presentan síntomas indicativos de miocarditis o pericarditis, como dolor torácico (agudo y persistente), dificultad para respirar o palpitaciones después de la vacunación.

Los profesionales sanitarios deben consultar directrices o especialistas para diagnosticar y tratar esta enfermedad.

Aún no se ha caracterizado el riesgo de miocarditis tras una tercera dosis o dosis de refuerzo de Spikevax.

Reacciones relacionadas con ansiedad

Se pueden producir reacciones relacionadas con ansiedad, incluidas reacciones vasovagales (síncope), hiperventilación o reacciones relacionadas con estrés, asociadas al acto vacunal como respuesta psicógena a la inyección con aguja. Es importante tomar precauciones para evitar lesiones a causa de un desmayo.

Enfermedad concomitante

La vacunación se debe posponer en personas que presenten una enfermedad febril aguda grave o una infección aguda. La presencia de una infección leve y/o de fiebre de baja intensidad no debe posponer la vacunación.

Trombocitopenia y trastornos de la coagulación

Como sucede con otras inyecciones intramusculares, la vacuna debe administrarse con precaución a las personas que reciban tratamiento anticoagulante o a aquellas

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



que presenten trombocitopenia o padezcan un trastorno de la coagulación (como hemofilia) debido a que en estas personas se puede producir sangrado o formación de hematomas tras una administración intramuscular.

Exacerbaciones del síndrome de extravasación capilar

Se han notificado algunos casos de exacerbación del síndrome de extravasación capilar en los primeros días después de la vacunación con Spikevax. Los profesionales sanitarios deben ser conscientes de los signos y síntomas de síndrome de extravasación capilar para reconocer y tratar rápidamente el trastorno. En personas con antecedentes médicos de síndrome de extravasación capilar, la vacunación debe planificarse en colaboración con los expertos médicos pertinentes.

Personas inmunocomprometidas

No se han evaluado la eficacia y la seguridad de la vacuna en personas inmunocomprometidas, incluidas aquellas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. La eficacia de Spikevax puede ser menor en personas inmunocomprometidas.

La recomendación de considerar una tercera dosis en personas gravemente inmunocomprometidas se basa en la evidencia serológica limitada con pacientes inmunocomprometidos tras un trasplante de órgano sólido.

Duración de la protección

Se desconoce la duración de la protección proporcionada por la vacuna, ya que todavía se está determinando en ensayos clínicos en curso.

Limitaciones de efectividad de la vacuna

Las personas pueden no estar totalmente protegidas hasta 14 días después de la segunda dosis. Como con cualquier vacuna, la vacunación con Spikevax puede no proteger a todas las personas que la reciban.

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Esta vacuna contiene menos de 1mmol de sodio (23mg) por dosis de 0,5ml; es decir, esencialmente “exenta de sodio”.

Nuevas reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Participantes de 18 años de edad en adelante

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



La seguridad de Spikevax se evaluó en un estudio clínico en curso en fase 3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 30 351 participantes de 18 años de edad o mayores que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n = 15185) o un placebo (n = 15166) (NCT04470427). En el momento de la vacunación, la media de edad de la población era de 52 años (intervalo 18-95); 22831(75,2 %) de los participantes tenían entre 18 y 64 años de edad y 7520 (24,8 %) de los participantes tenían 65 años o más.

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron dolor en el lugar de la inyección (92%), fatiga (70%), cefalea (64,7%), mialgia (61,5%), artralgia (46,4 %), escalofríos (45,4%), náuseas/vómitos (23 %), hinchazón/sensibilidad axilar (19,8 %), fiebre (15,5 %), hinchazón en el lugar de la inyección (14,7 %) y enrojecimiento (10 %). Las reacciones adversas fueron, por lo general, de intensidad leve o moderada y se resolvieron unos días después de la vacunación. En las personas de mayor edad se asoció a una frecuencia ligeramente menor de acontecimientos de reactividad.

En general, se observó una mayor incidencia de algunas reacciones adversas en los grupos de edad más jóvenes: la incidencia de hinchazón/sensibilidad axilar, fatiga, cefalea, mialgia, artralgia, escalofríos, náuseas/vómitos y fiebre fue mayor en los adultos de 18 a <65 años de edad que en aquellas personas de 65 años en adelante. Las reacciones adversas locales y sistémicas se notificaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis que después de la primera dosis.

Adolescentes de 12 a 17 años de edad

Los datos de la seguridad de Spikevax en adolescentes se han recogido de un estudio clínico en curso en fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento para el observador, realizado en los Estados Unidos con 3726 participantes de 12 a 17 años de edad que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n = 2486) o un placebo (n = 1240) (NCT04649151). Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax y los que recibieron un placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en adolescentes de 12 a 17 años fueron dolor en el lugar de la inyección (97%), cefalea (78%), fatiga (75%), mialgia (54%), escalofríos (49%), hinchazón/sensibilidad axilar (35%), artralgia (35%), náuseas/vómitos (29%), hinchazón en el lugar de la inyección (28%), eritema en el lugar de la inyección (26%) y fiebre (14%).

Niños de 6 a 11 años

Los datos de seguridad de Spikevax en niños se recopilaban en un estudio clínico en curso de fase 2/3 de dos partes, aleatorizado y con enmascaramiento del observador realizado en Estados Unidos y Canadá (NCT04796896). La parte 1 fue una fase abierta

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



del ensayo sobre seguridad, selección de la dosis e inmunogenia, y en ella se incluyeron a 380 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron al menos 1 dosis (0,25ml) de Spikevax. La parte 2 es la fase controlada con placebo para estudiar la seguridad e incluyó a 4016 participantes de 6 a 11 años de edad que recibieron al menos una dosis (0,25ml) de Spikevax (n=3,012) o placebo (n=1,004). Ninguno de los participantes de la parte 1 participó en la parte 2. Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax y los que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes de los participantes de 6 a 11 años de edad después de la administración de la pauta inicial de vacunación fueron dolor en el lugar de la inyección (98,4%), fatiga (73,1%), cefalea (62,1%), mialgia (35,3%), escalofríos (34,6%), náuseas/vómitos (29,3%), hinchazón/sensibilidad axilar (27,0%), fiebre (25,7%), eritema en el lugar de la inyección (24,0%), hinchazón en el lugar de la inyección (22,3%) y artralgia (21,3%).

Niños de 6 meses a 5 años de edad

En Estados Unidos y Canadá se llevó a cabo un estudio en curso en fase 2/3, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento del observador para evaluar la seguridad, tolerabilidad, reactogenicidad y eficacia de Spikevax. Este estudio contó con la participación de 10390 personas de 6 meses a 11 años de edad que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n=7798) o placebo (n=2592).

El estudio incluyó a niños en 3 grupos etarios: de 6 a 11 años; de 2 a 5 años; y de 6 a 23 meses. En este estudio pediátrico participaron 6388 personas de 6 meses a 5 años de edad que recibieron al menos una dosis de Spikevax (n=4791) o placebo (n=1597). Las características demográficas fueron similares entre los participantes que recibieron Spikevax y los que recibieron el placebo.

En este estudio clínico, las reacciones adversas en los participantes de 6 a 23 meses de edad después de la administración de la pauta inicial fueron irritabilidad/llanto (81,5%), dolor en el lugar de la inyección (56,2%), somnolencia (51,1%), pérdida del apetito (45,7%), fiebre (21,8%), hinchazón en el lugar de la inyección (18,4%), eritema en el lugar de la inyección (17,9%) e hinchazón/sensibilidad axilar (12,2%).

En un estudio clínico, las reacciones adversas en participantes de 24 a 36 meses de edad después de la administración de la pauta inicial fueron dolor en el lugar de la inyección (76,8%), irritabilidad/llanto (71,0%), somnolencia (49,7%), pérdida del apetito (42,4%), fiebre (26,1%), eritema en el lugar de la inyección (17,9%), hinchazón en el lugar de la inyección (15,7%) e hinchazón/sensibilidad axilar (11,5%).

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



En un estudio clínico, las reacciones adversas en los participantes de 37 meses a 5 años de edad después de la administración de la pauta inicial fueron dolor en el lugar de la inyección (83,8%), fatiga (61,9%), cefalea (22,9%), mialgia (22,1%), fiebre (20,9%), escalofríos (16,8%), náuseas/vómitos (15,2%), hinchazón/sensibilidad axilar (14,3%), artralgia (12,8%) en el lugar de la inyección (9,5%) e hinchazón en el lugar de la inyección (8,2%).

Tabla de reacciones adversas de estudios clínicos y de la experiencia posterior a la autorización en niños y personas de 6 meses en adelante

El perfil de seguridad que se presenta a continuación se basa en los datos generados en varios estudios clínicos controlados con placebo:

- En 30351 adultos ≥ 18 años de edad,
- 3726 adolescentes de 12 a 17 años de edad,
- 4002 niños de 6 a 11 años de edad,
- 6388 niños de 6 meses a 5 años de edad
- y la experiencia posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas notificadas se enumeran de acuerdo con las categorías de frecuencia siguientes:

Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (tabla 2).

Tabla 2: Reacciones adversas de estudios clínicos de Spikevax y de la experiencia posterior a la autorización en niños y en personas de 6 meses de edad en adelante

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Clasificación de órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes	Linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	No conocido	Anafilaxia Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición	Muy frecuentes	Disminución del apetito†
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes	Irritabilidad/lanto†
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea Somnolencia†
	Poco frecuentes	Mareos
	Raras	Parálisis facial periférica aguda‡ Hipoestesia Parestesia
Trastornos cardiacos	Muy raras	Miocarditis
		Pericarditis
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas/vómitos
	Frecuentes	Diarrea
	Raras	Dolor abdominal§
	Frecuentes	Erupción cutánea

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Eritema multiforme
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Mialgia Artralgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de la inyección Fatiga Escalofríos Fiebre Hinchazón en el lugar de la inyección Eritema en el lugar de la inyección
	Frecuentes	Eritema en el lugar de la inyección Urticaria en el lugar de la inyección Erupción en el lugar de la inyección Reacción retardada en el lugar de la inyección [†]
	Poco frecuentes	Prurito en el lugar de la inyección
	Raras	Hinchazón facial [‡]

* La linfadenopatía fue registrada como linfadenopatía axilar en el mismo lado del lugar de la inyección. En algunos casos se vieron afectados otros ganglios linfáticos (p. ej., cervicales, supraclaviculares).

† Observado en la población pediátrica (de 6 meses a 5 años de edad).

‡ A lo largo del periodo de seguimiento de seguridad, se notificó parálisis facial periférica aguda en tres participantes del grupo de Spikevax y un participante del grupo de placebo. El momento de aparición en los participantes del grupo de la vacuna fue a los 22 días, 28 días y 32 días después de la dosis 2.

§ Se observó dolor abdominal en la población pediátrica (de 5 a 11 años de edad): un 0,2 % en el grupo de Spikevax y un 0 % en el grupo del placebo.

* La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición fue de 9 días después de la primera inyección, y de 11 días después de la segunda inyección. La mediana de duración fue de 4 días después de la primera inyección, y de 4 días después de la segunda inyección.

* Hubo dos acontecimientos adversos graves de hinchazón facial en los receptores de la vacuna con antecedentes de inyección de rellenos dermatológicos. La aparición de la hinchazón se notificó en el día 1 y día 3, respectivamente, en relación con el día de la vacunación.

La reactogenia y el perfil de seguridad en 343 sujetos que recibieron Spikevax, que eran seropositivos para el SARS-CoV-2 al inicio, fue comparable a la de los sujetos seronegativos para el SARS-CoV-2 al inicio.

Participantes de 18 años en adelante (dosis de refuerzo)

La seguridad, reactogenia e inmunogenia de una dosis de refuerzo de Spikevax se están evaluando en un estudio en curso de fase 2 de confirmación de dosis, aleatorizado, controlado con placebo y con enmascaramiento del observador, en participantes de 18 años de edad en adelante (NCT04405076). En este estudio, 198 participantes recibieron dos dosis (0,5 ml, 100 microgramos, con 1 mes de diferencia

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



entre ellas) como pauta inicial de vacunación con Spikevax. En una fase abierta de este estudio, 167 de esos participantes recibieron una única dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) una vez transcurridos al menos 6 meses desde la segunda dosis de la pauta inicial de vacunación. El perfil de reacciones adversas solicitadas con la dosis de refuerzo (0,25 ml, 50 microgramos) fue similar al observado tras la segunda dosis de la pauta inicial de vacunación.

Descripción de algunas reacciones adversas

Miocarditis

El mayor riesgo de miocarditis tras la vacunación con Spikevax es más alto en los varones jóvenes.

Dos importantes estudios farmacoepidemiológicos europeos han estimado el riesgo excesivo en varones jóvenes tras la segunda dosis de Spikevax. Un estudio mostró que en un período de 7 días después de la segunda dosis hubo aproximadamente 1,316 (IC del 95% de 1,299 a 1,333) casos adicionales de miocarditis en varones de 12 a 29 años por cada 10000, en comparación con las personas no expuestas. En otro estudio, en un período de 28 días después de la segunda dosis hubo 1,88 (IC del 95% de 0,956 a 2,804) casos adicionales de miocarditis en varones de 16 a 24 años por cada 10000 en comparación con las personas no expuestas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

En caso de efectos adversos, notifíquelo en Colombia a través del teléfono 01 800 012 9706, o por correo electrónico a modernapv@modernatx.com. Para solicitar información médica, puede dirigirse a latammedinfo@modernatx.com.

Puede consultar detalles de la política de privacidad en caso de notificación de efectos adversos en el siguiente enlace: <https://www.modernacovid19global.com/eu/es/privacy-policy>.

También puede reportar cualquier reacción adversa grave después de la vacunación directamente al responsable del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA) de su institución para que se reporte al Instituto Nacional de Salud (INS). Adicionalmente, notifique cualquier reacción adversa leve después de la vacunación directamente al programa de farmacovigilancia de su institución, para que éste lo reporte al Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

Nueva dosificación / grupo etario
Posología y forma de administración
Posología

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Consulte la tabla1 a continuación para conocer la dosificación en la concentración de Spikevax y el tipo de vacunación.

Tabla1: posología de Spikevax para la pauta inicial, personas gravemente inmunocomprometidas y dosis de refuerzo

Concentración	Tipo de vacunación	Edad(es)	Dosis	Recomendaciones
0,20 mg/ml	<i>Pauta inicial</i>	<i>Personas de 12 años en adelante</i>	2 (dos) dosis de 100 microgramos (0,5 ml cada una)	Se recomienda administrar la segunda dosis 28 días después de la primera dosis.
		<i>Niños de 6 a 11 años*</i>	2 (dos) dosis de 50 microgramos (0,25 ml cada una, con 50 microgramos de ARN mensajero, lo cual es la mitad de la dosis de la pauta inicial para personas de 12 años en adelante)	
	Personas inmunocomprometidas	<i>Personas de 12 años en adelante</i>	0,5 ml, 100 microgramos	Se puede administrar una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda dosis.
		<i>Niños de 6 a 11 años*</i>	0,25 ml, 50 microgramos	
	<i>Dosis de refuerzo</i>	<i>Personas de 12 años en adelante</i>	0,25 ml, que contiene 50 microgramos de ARN mensajero; debe administrarse por vía intramuscular	Spikevax se puede administrar como refuerzo en adultos que han recibido una pauta inicial con Spikevax o una pauta inicial que comprende otra vacuna de ARNm o vacuna vectorial

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



				adenoviral al menos 3 meses después de completar la pauta inicial.
0,10 mg/ml	<i>Pauta inicial</i>	<i>Niños de 6 a 11 años de edad</i>	2 (dos) dosis de 50 microgramos (0,5 ml cada una, que contiene 50 microgramos de ARNm)	Se recomienda administrar la segunda dosis 28 días después de la primera dosis.
		<i>Niños de 6 meses a 5 años de edad†</i>	2 (dos) dosis de 25 microgramos (0,25 ml cada una, que contiene 25 microgramos ARNm)	
	<i>Personas inmunocomprometidas</i>	<i>Niños de 6 a 11 años de edad</i>	0,5 ml, 50 microgramos	Se puede administrar una tercera dosis al menos 28 días después de la segunda dosis.
		<i>Niños de 6 meses a 5 años de edad†</i>	0,25 ml, 25 microgramos	
	<i>Dosis de refuerzo</i>	<i>Personas de 12 años de edad en adelante</i>	0,5 ml, que contiene 50 microgramos de ARNm, debe ser administrada por vía intramuscular	Spikevax se puede usar para reforzar a adultos que han recibido una pauta inicial con Spikevax o una pauta inicial que comprende otra vacuna de ARNm o vacuna de vector adenoviral al menos 3 meses después de completar la pauta inicial.

* Si un niño cumple 12 años entre su primera y segunda dosis, la segunda dosis de Spikevax debe ser la misma que la primera dosis.

† Si un niño cumple 6 años entre su primera y segunda dosis, la segunda dosis de Spikevax debe ser la misma que la primera dosis.

Población pediátrica

No se determinado todavía la seguridad y la eficacia de Spikevax en niños de menos de 6 meses. No se dispone de datos.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Población de edad avanzada

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

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Una amplia cantidad de datos observacionales sobre mujeres embarazadas vacunadas con Spikevax durante el segundo y el tercer trimestre no han demostrado un riesgo aumentado para desenlaces adversos de los embarazos. Aun cuando actualmente los datos sobre los desenlaces del embarazo después de la vacunación durante el primer trimestre son limitados, no se ha observado un mayor riesgo de aborto espontáneo. Los estudios realizados en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario, el parto o el desarrollo posnatal.

Lactancia

No se prevén efectos en niños / recién nacidos lactantes, puesto que la exposición sistémica a Spikevax en madres en periodo de lactancia es insignificante. Los datos observacionales de mujeres en periodo de lactancia después de la vacunación no han mostrado un riesgo de efectos adversos en niños / recién nacidos lactantes.

Fertilidad

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción.

Finalmente, la Sala recomienda aprobar el inserto y la información para prescribir allegado mediante radicado 20221101980

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS (MODIFICACIÓN DE PRECAUCIONES Y ADVERTENCIA, REACCIONES ADVERSAS)

3.5.1. LAGEVRIO 200 mg CAPSULA

Expediente : 20219428
Radicado : 20221086738
Fecha : 16/05/2022
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición: Cada cápsula contiene Molnupiravir 200mg

Acta No. 01 de 2022 SEMNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones: (Del Registro)

Lagevrio está indicado para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por coronavirus 2019 (COVID-19) confirmada por RT-PCR o antígeno en adultos no vacunados, que no hayan presentado la enfermedad Covid-19, con al menos un factor de riesgo para desarrollar COVID-19 grave” tales como: obesidad (IMC>30), edad mayor de 60 años, condición cardíaca seria (falla cardíaca, enfermedad coronaria o cardiomiopatía), enfermedad renal crónica, enfermedad obstructiva crónica, cáncer activo.

Esta vacuna debe utilizarse conforme a las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones (del Registro): No se han identificado contraindicaciones según los pocos datos disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir.

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

- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Versión usfshcp-mk4482-c-2202r001 allegado mediante radicado No. 20221086738
- Información para prescribir Versión usfshcp-mk4482-c-2202r001 allegado mediante radicado No. 20221086738

Nuevas precauciones y advertencias

Existen datos clínicos limitados disponibles para Molnupiravir. Pueden ocurrir eventos adversos graves e inesperados que no se hayan informado previamente con el uso de Molnupiravir. Toxicidad Embrionofetal.

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, Molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el uso de Molnupiravir en personas embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos; por lo tanto, no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo. Al considerar usar Molnupiravir en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo a la persona embarazada.

El Molnupiravir está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el proveedor de atención médica haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar Molnupiravir durante

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada.

Informar a las personas con potencial para procrear sobre el posible riesgo para un feto y aconsejar el uso de un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante el tratamiento con Molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final [consulte Uso en Poblaciones Específicas.

Antes de iniciar el tratamiento con Molnupiravir, evalúe si una persona con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado. No es necesario confirmar el estado de embarazo en pacientes que se han sometido a una esterilización permanente, que actualmente usan un sistema intrauterino o implante.

Nuevas reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de Molnupiravir que respaldó el ASUE. Las tasas de reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Otros eventos adversos asociados con Molnupiravir pueden hacerse evidentes con un uso más extendido.

En general, más de 900 sujetos han estado expuestos a 800 mg de Molnupiravir dos veces al día en ensayos clínicos. La evaluación de la seguridad de Molnupiravir se basa principalmente en un análisis de sujetos con seguimiento hasta el Día 29 en el estudio de Fase 3 en sujetos no hospitalizados con COVID-19 (MOVE-OUT).

La seguridad del Molnupiravir se evaluó en función de un análisis de un ensayo de Fase 3, doble ciego, (MOVE-OUT) en el que 1,411 sujetos no hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados y tratados con Molnupiravir (N=710) o placebo (N=701) durante un máximo de 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban en la intervención del estudio o dentro de los 14 días de la finalización/discontinuación de la intervención del estudio.

La discontinuación de la intervención del estudio debido a un evento adverso se produjo en el 1 % de los sujetos que recibieron Molnupiravir y en el 3 % de los sujetos que recibieron placebo. Se produjeron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron Molnupiravir y en el 10 % de los que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos graves estuvieron relacionados con la COVID-19. Se produjeron eventos adversos que provocaron la muerte en 2 (<1 %) sujetos que recibieron Molnupiravir y en 12 (2 %) sujetos que recibieron placebo.

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento con Molnupiravir en el estudio MOVE-OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leves) o grado 2 (moderadas). Tabla 1: Reacciones Adversas que se Produjeron en el 1 % o Más de los Sujetos que Recibieron Molnupiravir en el Estudio MOVE-OUT.

	Molnupiravir N = 710	Placebo N = 701
Diarrea	2 %	2 %
Náuseas	1 %	1 %
Mareos	1 %	1 %
*Los niveles de frecuencia de reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que el investigador atribuyó a los fármacos del ensayo.		

Anormalidades de Laboratorio

Las anomalías de laboratorios seleccionadas de grado 3 y 4 en los parámetros de bioquímica (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina y lipasa) y hematología (hemoglobina, plaquetas y leucocitos) se produjeron en una tasa menor o igual al 2% y se produjeron en una tasa similar entre los grupos en MOVE-OUT

Experiencia posterior a la autorización.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de Molnupiravir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico Hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema [consulte Advertencias y precauciones (5.2)] Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Eritema, erupción cutánea, urticaria.”

Información de asesoramiento para el paciente

Como profesional de atención de la salud que emite recetas, debe comunicar al paciente o cuidador la información de acuerdo con la “HOJA DE DATOS PARA PACIENTES Y CUIDADORES” y documentar que se proporcionó esa información. Se debe proporcionar una copia de esta Hoja de Datos a los pacientes o cuidadores antes de recibir Molnupiravir [consulte el Recuadro].

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única de Molnupiravir, y que suspendan el medicamento e informen a su proveedor de atención médica ante el primer signo de erupción cutánea, urticaria u

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



otras reacciones cutáneas, latidos cardíacos rápidos, dificultad para tragar o respirar, cualquier hinchazón que sugiera angioedema (por ejemplo, hinchazón de los labios, la lengua, la cara, opresión en la garganta, ronquera) u otros síntomas de una reacción alérgica.

Riesgo de Toxicidad Fetal

Informe a las pacientes que no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo porque puede causar daño fetal. Aconseje a las personas potencial para procrear que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado. Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante mientras toman Molnupiravir y durante 4 días después de la última dosis. Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado los estudios preclínicos para evaluar completamente la posibilidad de que Molnupiravir afecte a los bebés de hombres tratados con Molnupiravir. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera constante y correcta mientras toman Molnupiravir y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Molnupiravir.

Se desconoce el riesgo después de los 3 meses posteriores a la última dosis de Molnupiravir. Hay estudios en curso para comprender el riesgo después de los tres meses. Riesgo de la Toxicidad en Huesos y Cartílagos Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años, ya que puede afectar el crecimiento óseo y la formación de cartílagos.

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

Nuevas precauciones y advertencias

Existen datos clínicos limitados disponibles para Molnupiravir. Pueden ocurrir eventos adversos graves e inesperados que no se hayan informado previamente con el uso de Molnupiravir. Toxicidad Embriofetal.

Según los datos de los estudios de reproducción en animales, Molnupiravir puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. No hay datos disponibles en seres humanos sobre el uso de Molnupiravir en personas embarazadas para evaluar el riesgo de defectos congénitos importantes, abortos espontáneos o resultados maternos o fetales adversos; por lo tanto, no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo. Al considerar usar Molnupiravir en una persona embarazada, el proveedor de atención médica que emite

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



recetas debe comunicar los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo a la persona embarazada.

El Molnupiravir está autorizado para ser recetado a una persona embarazada solo después de que el proveedor de atención médica haya determinado que los beneficios superarían los riesgos para esa paciente individual. Si se toma la decisión de usar Molnupiravir durante el embarazo, el proveedor de atención médica que emite recetas debe documentar que los beneficios conocidos y potenciales y los riesgos potenciales de usar Molnupiravir durante el embarazo se comunicaron a la persona embarazada.

Informar a las personas con potencial para procrear sobre el posible riesgo para un feto y aconsejar el uso de un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante, según corresponda, durante el tratamiento con Molnupiravir y durante 4 días después de la dosis final [consulte Uso en Poblaciones Específicas].

Antes de iniciar el tratamiento con Molnupiravir, evalúe si una persona con potencial para procrear está embarazada o no, si estuviera clínicamente indicado. No es necesario confirmar el estado de embarazo en pacientes que se han sometido a una esterilización permanente, que actualmente usan un sistema intrauterino o implante.

Nuevas reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas en el estudio clínico de Molnupiravir que respaldó el ASUE. Las tasas de reacciones adversas observadas en estos ensayos clínicos no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica. Otros eventos adversos asociados con Molnupiravir pueden hacerse evidentes con un uso más extendido.

En general, más de 900 sujetos han estado expuestos a 800 mg de Molnupiravir dos veces al día en ensayos clínicos. La evaluación de la seguridad de Molnupiravir se basa principalmente en un análisis de sujetos con seguimiento hasta el Día 29 en el estudio de Fase 3 en sujetos no hospitalizados con COVID-19 (MOVE-OUT).

La seguridad del Molnupiravir se evaluó en función de un análisis de un ensayo de Fase 3, doble ciego, (MOVE-OUT) en el que 1,411 sujetos no hospitalizados con COVID-19 fueron aleatorizados y tratados con Molnupiravir (N=710) o placebo (N=701) durante un máximo de 5 días. Los eventos adversos fueron aquellos informados mientras los sujetos estaban en la intervención del estudio o dentro de los 14 días de la finalización/discontinuación de la intervención del estudio.

La discontinuación de la intervención del estudio debido a un evento adverso se produjo en el 1 % de los sujetos que recibieron Molnupiravir y en el 3 % de los

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



sujetos que recibieron placebo. Se produjeron eventos adversos graves en el 7 % de los sujetos que recibieron Molnupiravir y en el 10 % de los que recibieron placebo; la mayoría de los eventos adversos graves estuvieron relacionados con la COVID-19. Se produjeron eventos adversos que provocaron la muerte en 2 (<1 %) sujetos que recibieron Molnupiravir y en 12 (2 %) sujetos que recibieron placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de tratamiento con Molnupiravir en el estudio MOVE-OUT se presentan en la Tabla 1, de las cuales todas fueron de grado 1 (leves) o grado 2 (moderadas). Tabla 1: Reacciones Adversas que se Produjeron en el 1 % o Más de los Sujetos que Recibieron Molnupiravir en el Estudio MOVE-OUT.

	Molnupiravir N = 710	Placebo N = 701
Diarrea	2 %	2 %
Náuseas	1 %	1 %
Mareos	1 %	1 %
*Los niveles de frecuencia de reacciones adversas se basan en todos los eventos adversos que el investigador atribuyó a los fármacos del ensayo.		

Anormalidades de Laboratorio

Las anomalías de laboratorios seleccionadas de grado 3 y 4 en los parámetros de bioquímica (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, creatinina y lipasa) y hematología (hemoglobina, plaquetas y leucocitos) se produjeron en una tasa menor o igual al 2% y se produjeron en una tasa similar entre los grupos en MOVE-OUT

Experiencia posterior a la autorización.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la autorización de Molnupiravir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunológico Hipersensibilidad, anafilaxia, angioedema [consulte Advertencias y precauciones (5.2)] Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Eritema, erupción cutánea, urticaria.”

Información de asesoramiento para el paciente

Como profesional de atención de la salud que emite recetas, debe comunicar al paciente o cuidador la información de acuerdo con la “HOJA DE DATOS PARA PACIENTES Y CUIDADORES” y documentar que se proporcionó esa información. Se

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



debe proporcionar una copia de esta Hoja de Datos a los pacientes o cuidadores antes de recibir Molnupiravir [consulte el Recuadro].

Reacciones de hipersensibilidad

Informe a los pacientes que se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única de Molnupiravir, y que suspendan el medicamento e informen a su proveedor de atención médica ante el primer signo de erupción cutánea, urticaria u otras reacciones cutáneas, latidos cardíacos rápidos, dificultad para tragar o respirar, cualquier hinchazón que sugiera angioedema (por ejemplo, hinchazón de los labios, la lengua, la cara, opresión en la garganta, ronquera) u otros síntomas de una reacción alérgica.

Riesgo de Toxicidad Fetal

Informe a las pacientes que no se recomienda el uso de Molnupiravir durante el embarazo porque puede causar daño fetal. Aconseje a las personas potencial para procrear que informen a su proveedor de atención médica sobre un embarazo conocido o sospechado. Aconseje a las personas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo eficaz de manera correcta y constante mientras toman Molnupiravir y durante 4 días después de la última dosis. Si bien el riesgo se considera bajo, no se han completado los estudios preclínicos para evaluar completamente la posibilidad de que Molnupiravir afecte a los bebés de hombres tratados con Molnupiravir. Aconseje a las personas sexualmente activas con parejas con potencial para procrear que usen un método anticonceptivo confiable de manera constante y correcta mientras toman Molnupiravir y durante al menos 3 meses después de la última dosis de Molnupiravir.

Se desconoce el riesgo después de los 3 meses posteriores a la última dosis de Molnupiravir. Hay estudios en curso para comprender el riesgo después de los tres meses.

Riesgo de la Toxicidad en Huesos y Cartílagos Molnupiravir no está autorizado para su uso en pacientes menores de 18 años, ya que puede afectar el crecimiento óseo y la formación de cartílagos.

3.8 ACLARACIONES

3.8.1 LAGEVRIO® 200MG CÁPSULAS

Expediente : 20219428
Radicado : 20211293220 / 20221056310
Fecha : 07/04/2022
Interesado : Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



Tipo de Trámite: ASUE

Composición:

Cada cápsula contiene 200 mg de Molnupiravir

Forma farmacéutica: Cápsulas

Indicaciones: (Aprobadas)

Lagevrio está indicado para el tratamiento de la enfermedad leve a moderada por coronavirus 2019 (covid-19) confirmada por rt- pcr o antígeno en adultos no vacunados, que no hayan presentado la enfermedad covid-19, con al menos un factor de riesgo para desarrollar covid-19 grave" tales como: obesidad (imc>30), edad mayor de 60 años, condición cardíaca seria (falla cardíaca, enfermedad coronaria o cardiomiopatía), enfermedad renal crónica, enfermedad obstructiva crónica, cáncer activo.

Restricción de uso:

Restricción de uso: la eficacia y seguridad de molnupiravir no ha sido demostrada en pacientes:

- " Con covid-19 que requieren hospitalización, por tanto, no se recomienda su uso en este contexto.
- " Para uso mayor a 5 días consecutivos.
- " Para tratamiento profiláctico.
- " Para iniciar tratamiento posterior a los 5 días de inicio de los síntomas.
- " Que hayan presentado un episodio previo de covid-19.

Contraindicaciones: (Aprobadas)

No se han identificado contraindicaciones según los pocos datos disponibles sobre el uso de emergencia de molnupiravir.

Solicitud: El Grupo de Apoyo a las Salas Especializadas de la Comisión Revisora solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aclarar los compromisos de seguridad y eficacia finales y totales de la ASUE del producto LAGEVRIO® 200MG CÁPSULAS solicitados mediante recurso de reposición radicado No. 20221056310 frente a los compromisos descritos en la Resolución No. 2022003707 del 03 de febrero de 2022.

CONCEPTO: Revisada la solicitud allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



aclara el Acta No. 01 DE 2022 Quinta parte Numeral 3.1.1.1 en cuanto a los compromisos del producto de la referencia quedan de la siguiente manera:

El titular se compromete a presentar y/o actualizar la información de eficacia, efectividad, seguridad y uso del medicamento, con una periodicidad mínima de 6 meses (PSUR) o antes, si la alerta de la información lo amerita. En todo caso, cada informe debe tener un apartado en el que se discrimine la información recolectada en Colombia.

1. En la medida que surjan más datos el interesado se compromete a presentar información sobre eficacia y seguridad.
2. El interesado debe realizar el seguimiento de una cohorte significativa de pacientes en Colombia para determinar en “vida real” la efectividad, seguridad y utilización de molnupiravir. Debe concertar el protocolo de investigación con el Invima y esto debe ser parte del Plan de Gestión de Riesgo (PGR).
3. Presentar oportunamente las enmiendas, análisis preliminares y definitivos de las evaluaciones de los comités de monitoreo de datos de los estudios en curso y nuevos.

Siendo las 16:00 horas del día 25 de mes agosto de año 2022, se da por terminada la sesión extraordinaria.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29



**MINISTERIO DE SALUD Y
PROTECCIÓN SOCIAL**

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB
Sesión Virtual

GUILLERMO JOSÉ PÉREZ BLANCO
Director Técnico de Medicamentos y
Productos Biológicos
Presidente SEMNNIMB
Sesión Virtual

HUGO ARMANDO BADILLO ARGUELLES
Secretario Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y
Medicamentos Biológicos
Sesión Virtual

Acta No. 01 de 2022 SEMNNIMB Sexta parte
ASS-RSA-FM045 V02 2021-10-29