



COMISIÓN REVISORA

SALA ESPECIALIZADA DE MOLÉCULAS NUEVAS, NUEVAS INDICACIONES Y MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ACTA No. 21 DE 2021

SESIÓN ORDINARIA 29 DE NOVIEMBRE 3 DE DICIEMBRE DE 2021
SESIÓN 8, 9, 10, 11 y 12 DE NOVIEMBRE DE 2021

1. VERIFICACIÓN DEL QUÓRUM
2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR
3. TEMAS A TRATAR

3. TEMAS A TRATAR

3.1. MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1. Medicamentos de síntesis

3.1.2. Medicamentos biológicos

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.3. Nueva forma farmacéutica

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.8. ACLARACIONES

3.10. OTROS

DESARROLLO DEL ORDEN DEL DÍA

1. VERIFICACIÓN DE QUÓRUM

Siendo las 8:00 horas se da inicio a la sesión de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, previa verificación del quórum:

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

Invitados:

Adriana Magally Monsalve Arias
Nicolas Gonzalez Velasquez

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Secretario de la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos
Hugo Armando Badillo Arguelles

2. REVISIÓN DEL ACTA DE LA SESIÓN ANTERIOR

Acta No. 20 de 2021 SEMNNIMB

3. TEMAS A TRATAR

3.1 MOLÉCULAS NUEVAS

3.1.1 Medicamentos de síntesis

3.1.1.1. LORBRENA® 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195531
Radicado : 20201255716 / 20211169452
Fecha : 24/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Lorlatinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:

- alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o
- crizotinib y al menos otro TKI ALK.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

Precauciones y advertencias:

Hiperlipidemia

El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitoree el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 70 días (rango de 7 a 696 días) y 41 días (rango de 7 a 489 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

Interacciones farmacológicas

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado.

Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Intolerancia a la lactosa

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

Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatía periférica (47,8%), efectos cognitivos (28,8%), cansancio (28,1%), aumento de peso (26,4%), artralgia (24,7%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y diarrea (22,7%).

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 23,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,1% de los pacientes que recibieron lorlatinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 295 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100 a <1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 a <1/100), raras (mayor o igual a 1/10000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuentes	15,9	5,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipercolesterolemia ^a	Muy frecuentes	84,4	16,6
Hipertrigliceridemia ^b	Muy frecuentes	67,1	16,6



Trastornos psiquiátricos			
Efectos sobre el estado de ánimo ^c	Muy frecuentes	22,7	1,7
Alucinaciones ^d	Frecuente	7,8	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Efectos cognitivos ^e	Muy frecuentes	28,8	2,0
Neuropatía periférica ^f	Muy frecuentes	47,8	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	18,0	0,7
Efectos sobre el habla ^g	Frecuentes	9,8	0,3
Trastornos oculares			
Trastorno de la visión ^h	Muy frecuentes	15,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis ⁱ	Frecuentes	1,4	1,0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	22,7	1,0
Náuseas	Muy frecuentes	18,3	0,7
Estreñimiento	Muy frecuentes	15,9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^j	Muy frecuentes	14,2	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Muy frecuentes	24,7	0,7
Mialgia ^k	Muy frecuentes	19,3	0
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración			
Edema ^l	Muy frecuentes	54,6	2,4
Cansancio ^m	Muy frecuentes	28,1	0,7
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	Muy frecuentes	26,4	5,4
Lipasa elevada	Muy frecuentes	13,9	8,8
Amilasa elevada	Muy frecuentes	10,2	3,1
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,7	0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:

^a Hipercolesterolemia (incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).

^b Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).

^c Efectos sobre el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, cambio de personalidad, estrés).

^d Alucinaciones (incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).

^e Efectos cognitivos (incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos.

^f Neuropatía periférica (incluye sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).

^g Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).

^h Trastorno de la visión (incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesopsias).

ⁱ Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).

^j Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

^k Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

^l Edema (incluye edema generalizado, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

^m Cansancio (incluye astenia, cansancio).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 84,4% y el 67,1% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 67,8% y el 50,5% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de 1 a 399 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 381 y 405 días, respectivamente.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (28,8%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y efectos sobre el habla (9,8%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,5%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el efecto cognitivo y el estado confusional (0,7% en ambos casos). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la irritabilidad (6,1%), que también fue la reacción de grado 3 o 4 más frecuente (1,0%). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,1%), y la reacción de grado 3 o 4 más frecuente fue la bradilalia (0,3%). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo y sobre el habla fue de 92, 44 y 42 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo y del habla fue de 224, 83 y 106 días, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib

Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC_{inf}, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C_{máx} en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABCinf media de lorlatinib en un 42% y la Cmáx en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.

Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

Duración del tratamiento

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis de Lorbrina, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Modificaciones de dosis

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas

Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)	Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiente ^b según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.
○ Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante^b; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante^b. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante^b o aumente la dosis de dicho tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante^b. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante^b según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante^b según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<p>Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)</p>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p>O</p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p>Aumento de amilasa/lipasa</p>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p>O</p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</p>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>O</p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave O Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente. Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.
Otras reacciones adversas	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 1: Leve O Grado 2: Moderado	No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.
Mayor o igual al grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de/o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.

Abreviaturas: CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos;
ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.; LSN = límite superior de la normalidad.
ª Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.
º El tratamiento hipolipemiante puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada (CLcr: mayor o igual que 30 mL/min) según un análisis farmacocinético poblacional. La información sobre el uso de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr: <30 mL/min) es muy limitada. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

Forma de administración

Lorbrena se administra por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021007942 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para el Paciente versión LL-PLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201255716
- Información para Prescribir versión LLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201255716

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, en respuesta al concepto del Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.2., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud del interesado dado que no respondió los satisfactoriamente los requerimientos. La Sala encuentra que el interesado presentó un corte interino del estudio fase I/II B7461001 del 2 febrero 2018 con resultados de ORR comparativo con datos históricos frente a la quimioterapia estándar en los subgrupos EXP-4, EXP-5, sin que existan datos publicados de una comparación directa con otros TKIs ALK. Así mismo, se observa que los eventos adversos serios grado 3 o 4 fueron del 62.5 % y el grado 5 del 10.9 %.

Por lo anterior, la Sala considera que los resultados son inmaduros para evaluar el balance beneficio - riesgo en la indicación “...*para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: -alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o - crizotinib y al menos otro TKI ALK*” llamando la atención que han pasado tres años desde el último corte presentado y desde entonces no se conocen datos nuevos, la Sala considera prudente esperar a que estos se presentes para poder establecer una evaluación del balance beneficio - riesgo más precisa.

3.1.1.2. LORBRENA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20195934
Radicado : 20201257044 / 20211169450
Fecha : 24/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Lorlatinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o
- crizotinib y al menos otro TKI ALK.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

Precauciones y advertencias:

Hiperlipidemia

El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitoree el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 70 días (rango de 7 a 696 días) y 41 días (rango de 7 a 489 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

Interacciones farmacológicas

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado.

Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Intolerancia a la lactosa

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatía periférica (47,8%), efectos cognitivos (28,8%), cansancio (28,1%), aumento de peso (26,4%), artralgia (24,7%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y diarrea (22,7%).

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 23,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,1% de los pacientes que recibieron lorlatinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 295 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100 a <1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 a <1/100), raras (mayor o igual a 1/10000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuentes	15,9	5,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipercolesterolemia ^a	Muy frecuentes	84,4	16,6
Hipertrigliceridemia ^b	Muy frecuentes	67,1	16,6



Trastornos psiquiátricos			
Efectos sobre el estado de ánimo ^c	Muy frecuentes	22,7	1,7
Alucinaciones ^d	Frecuente	7,8	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Efectos cognitivos ^e	Muy frecuentes	28,8	2,0
Neuropatía periférica ^f	Muy frecuentes	47,8	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	18,0	0,7
Efectos sobre el habla ^g	Frecuentes	9,8	0,3
Trastornos oculares			
Trastorno de la visión ^h	Muy frecuentes	15,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis ⁱ	Frecuentes	1,4	1,0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	22,7	1,0
Náuseas	Muy frecuentes	18,3	0,7
Estreñimiento	Muy frecuentes	15,9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^j	Muy frecuentes	14,2	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Muy frecuentes	24,7	0,7
Mialgia ^k	Muy frecuentes	19,3	0
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración			
Edema ^l	Muy frecuentes	54,6	2,4
Cansancio ^m	Muy frecuentes	28,1	0,7
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	Muy frecuentes	26,4	5,4
Lipasa elevada	Muy frecuentes	13,9	8,8
Amilasa elevada	Muy frecuentes	10,2	3,1
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,7	0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:

^a Hipercolesterolemia (incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).

^b Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).

^c Efectos sobre el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, cambio de personalidad, estrés).

^d Alucinaciones (incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).

^e Efectos cognitivos (incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos.

^f Neuropatía periférica (incluye sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).

^g Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).

^h Trastorno de la visión (incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesopsias).

ⁱ Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).

^j Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

^k Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

^l Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

^m Cansancio (incluye astenia, cansancio).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 84,4% y el 67,1% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 67,8% y el 50,5% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de 1 a 399 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 381 y 405 días, respectivamente.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (28,8%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y efectos sobre el habla (9,8%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,5%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el efecto cognitivo y el estado confusional (0,7% en ambos casos). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la irritabilidad (6,1%), que también fue la reacción de grado 3 o 4 más frecuente (1,0%). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,1%), y la reacción de grado 3 o 4 más frecuente fue la bradilalia (0,3%). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo y sobre el habla fue de 92, 44 y 42 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo y del habla fue de 224, 83 y 106 días, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib

Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC_{inf}, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C_{máx} en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABCinf media de lorlatinib en un 42% y la Cmáx en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.

Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

Duración del tratamiento

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis de Lorbrina, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Modificaciones de dosis

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas

Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)	Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiante ^b según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.
○ Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante^b; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante^b. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante^b o aumente la dosis de dicho tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante^b. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante^b según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante^b según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<p>Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)</p>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p>O</p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p>Aumento de amilasa/lipasa</p>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p>O</p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</p>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>O</p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave O Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente. Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.
Otras reacciones adversas	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 1: Leve O Grado 2: Moderado	No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.
Mayor o igual al grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de/o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.

Abreviaturas: CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos; ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.; LSN = límite superior de la normalidad.
ª Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.
º El tratamiento hipolipemiante puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada (CLcr: mayor o igual que 30 mL/min) según un análisis farmacocinético poblacional. La información sobre el uso de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr: <30 mL/min) es muy limitada. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

Forma de administración

Lorbrena se administra por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008313 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto para el Paciente versión LL-PLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0. allegado mediante radicado No. 20201257044
- Información para Prescribir versión LLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20201257044

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, en respuesta al concepto del Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.3., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud del interesado dado que no respondió los satisfactoriamente los requerimientos. La Sala encuentra que el interesado presentó un corte interino del estudio fase I/II B7461001 del 2 febrero 2018 con resultados de ORR comparativo con datos históricos frente a la quimioterapia estándar en los subgrupos EXP-4, EXP-5, sin que existan datos publicados de una comparación directa con otros TKIs ALK. Así mismo, se observa que los eventos adversos serios grado 3 o 4 fueron del 62.5 % y el grado 5 del 10.9 %.

Por lo anterior, la Sala considera que los resultados son inmaduros para evaluar el balance beneficio - riesgo en la indicación *"...para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: -alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o - crizotinib y al menos otro TKI ALK"* llamando la atención que han pasado tres años desde el último corte presentado y desde entonces no se conocen datos nuevos, la Sala considera prudente esperar a que estos se presentes para poder establecer una evaluación del balance beneficio - riesgo más precisa.

3.1.1.3 PREVYMIS 240 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20196555
Radicado : 20201258457 / 20211169928 / 20211184149
Fecha : 10/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:

Cada vial contiene 240mg de Letermovir

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevymis® (letermovir) está indicado para la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Contraindicaciones:

Prevymis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

Pimozida

La administración concomitante de Prevymis puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.

Alcaloides del ergot

La administración concomitante de Prevymis puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo.

Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina

La administración concomitante de Prevymis en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rhabdomiólisis.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de Prevymis y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden llevar a:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de Prevymis.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Consultar los pasos para prevenir o manejar estas interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, incluyendo recomendaciones de dosificación en la sección correspondiente.

Se debe tener precaución cuando se utiliza Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Se evaluó la seguridad de Prevymis en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevymis (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de Prevymis hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 1\%$ de receptores de HSCT en el Grupo de Prevymis y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante

Reacción Adversa	Prevymis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con Prevymis.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo descontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con Prevymis frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de Prevymis fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).

Anormalidades de Laboratorio

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de Prevymis y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de Prevymis y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B, hormona luteinizante (LH), hormona foliculo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de Prevymis y de placebo.

Interacciones:

Efectos de Otros Fármacos sobre Prevymis

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y glicoproteínas P (P-gp por sus siglas en inglés) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) 1A1/3 (UGT1A1/3). La co-administración de Prevymis con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de Prevymis es de 240 mg una vez al día.

No se recomienda la administración conjunta de Prevymis con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, P-gp) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la posibilidad de una disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir (ver la tabla 1).

La administración conjunta de rifampicina resultó en un incremento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1 / 3) que no

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



es clínicamente relevante, seguido de una disminución clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la continuación de la administración conjunta.

Efectos de Prevmis sobre Otros Fármacos

La administración conjunta de Prevmis con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de Prevmis con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente.

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevmis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente (ver la tabla 1).

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales

Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Prevmis, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con Prevmis finalice.

Cuando Prevmis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando Prevmis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con Prevmis solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con Prevmis o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con Prevmis.

Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas*

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de Depuración: Nombre del Fármaco	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico
Anti-arrítmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevmis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		frecuente de las concentraciones de amiodarona.
Antibióticos		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.
Anticoagulantes		
Warfarina [#]	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis [§] .
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoína	↓ letermovir ↓ Fenitoína	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.
Antidiabéticos		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa [§] .
Antifúngicos		
voriconazol [‡]	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		buscando una reducción en la eficacia de voriconazol [§] .
Antimicrobianos		
Rifabutin	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutin puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutin
Rifampicina [‡]	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
Antipsicóticos		
Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
Antagonistas de endotelina		
Bosentan	↓ letermovir	Co-administration of Prevymis with bosentan may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of Prevymis and bosentan is not recommended.
Productos Herbales		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana		
Efavirenz	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nevirapina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis [§] .
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina. Cuando Prevymis se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina [ver 3 CONTRAINDICACIONES].
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Inmunosupresores		
ciclosporina [‡]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos].

Acta No. 21 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda [§] .
sirolimus [‡]	↑ sirolimus	La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda [§] .
tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda [§] .
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Agentes promotores de la vigilia		
Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
Substratos del CYP2C8[¶]		
Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazona [§] .
Substratos del CYP3A[¶]		
Ejemplos:	↑ concentraciones de los	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



alfentanilo, fentanilo, midazolam‡, quinidina	substratos del CYP3A	<p>Cuando Prevymis se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3A§.</p> <p>Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los sustratos del CYP3A</p>
<p>* Esta tabla no es completamente inclusiva. † ↓ =disminución, †=incremento ‡ Se han estudiado estas interacciones. § Consultar la información para prescribir correspondiente. ¶ Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.</p>		

Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis

No hubo una interacción clínicamente importante cuando Prevymis se administró en conjunto con itraconazol, un inhibidor de P-gp/BCRP.

No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con Prevymis en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza Prevymis con estos fármacos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

PREVVMIS Inyectable debe ser administrado a través de un filtro en línea estéril de polietileno sulfonato (PES), de 0.2 micrones o 0.22 micrones.

Administrar por infusión intravenosa via un catéter periférico una línea venosa central durante aproximadamente 60 minutos

No administrar como inyección intravenosa en bolo

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010014 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211169928
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211169928

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.4. AKLIEF

Expediente : 20194549
Radicado : 20201243855 / 20211167849 / 20211186178
Fecha : 14/09/2021
Interesado : Galderma S.A.

Composición: Cada g de crema contiene 50 mcg de Trifaroteno

Forma farmacéutica: Crema

Indicaciones:

Aklief está indicado para el tratamiento cutáneo de acné vulgar en la cara, en el pecho y/o en la espalda en pacientes mayores de 12 años, en presencia de numerosos comedones, pápulas y pústulas.

Contraindicaciones:

- Mujeres que planean un embarazo
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos

Precauciones y advertencias:

El uso de AKLIEF crema puede causar eritema, descamación, sequedad, escozor / ardor. Para reducir el riesgo de tales reacciones, se debe aconsejar al paciente que use una crema hidratante desde el inicio del tratamiento y, si es necesario, reduzca la frecuencia de aplicación de la AKLIEF crema o la suspenda temporalmente. utilizar. A pesar de las medidas de mitigación, si persisten las reacciones severas, se puede suspender el tratamiento.

El producto no debe aplicarse sobre cortes, abrasiones, piel eccematosa o que sufra de eritema solar.

Al igual que con otros retinoides, se debe evitar el uso de cera como método depilatorio en la piel tratada con AKLIEF.

Si ocurre una reacción que sugiera sensibilidad a cualquiera de los ingredientes, se debe suspender el uso de AKLIEF. El uso concomitante con AKLIEF de productos cosméticos o medicamentos para el acné que tengan efectos de descamación, irritación o resequedad debe realizarse con precaución, ya que pueden causar efectos irritantes adicionales.

AKLIEF no debe entrar en contacto con los ojos, párpados, labios o membranas mucosas. En caso de contacto con los ojos, enjuagar inmediatamente con abundante agua tibia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evitar la exposición excesiva al sol, incluidas las lámparas ultravioletas o la fototerapia, durante el tratamiento. Se recomienda el uso de un protector solar de amplio espectro resistente al agua con un factor de protección solar (FPS) de 30 o más y ropa protectora en las áreas tratadas cuando no se pueda evitar la exposición.

Este producto contiene propilenglicol (E1520) que puede causar irritación de la piel.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se han informado reacciones cutáneas locales (eritema, descamación, sequedad, escozor / ardor) por separado de otras reacciones adversas con el fin de medir la tolerancia local. Estas reacciones cutáneas en la cara son muy frecuentes y de intensidad leve, moderada y severa en el 39%, 29,7% y 6,2% de los pacientes, respectivamente. En la espalda, hasta el 32,9%, 18,9% y 5,2% de los pacientes experimentaron reacciones leves, moderadas y graves, respectivamente. La severidad máxima se manifestó generalmente durante la primera semana para la cara y entre la segunda y la cuarta semana para la espalda y disminuyó con el uso continuo del medicamento.

En los estudios clínicos, los efectos adversos reportados con más frecuencia, como se describe en la Tabla 1 a continuación, son irritación en el lugar de aplicación, prurito en el lugar de aplicación y quemaduras similares a las quemaduras solares en pacientes en el 1,2% a 6,5% de los pacientes tratados con AKLIEF crema.

Lista de reacciones adversas en forma de tabla

Los efectos adversos notificados en los estudios controlados con placebo de fase III de 12 semanas en 1220 pacientes tratados con AKLIEF crema (y en los que el nivel del brazo de AKLIEF excedió al del brazo del vehículo) se presentan en la Tabla 1.

Los efectos adversos se enumeran por clase de sistema de órganos y frecuencia utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1 / 100, <1/10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1000, <1/100$), raras ($\geq 1 / 10.000, <1/1000$), muy raras ($<1/10000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 - Reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos generales y condiciones en el lugar de aplicación	Frecuente	Irritación en el lugar de la aplicación.
		Prurito en el lugar de aplicación
	Poco Frecuente	Dolor en el lugar de la aplicación
		Sequedad en el lugar de aplicación.
		Decoloración en el lugar de aplicación
		Erosión en el lugar de aplicación
		Erupción en el lugar de la aplicación
		Hinchazón en el lugar de aplicación
	Raro	Eritema en el lugar de aplicación
		Urticaria en el lugar de la aplicación
Vesículas en el lugar de aplicación		
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Común	Quemadura similar a una quemadura solar
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Irritación de la piel
		Acné
		Dermatitis alérgica

Clase de sistema de órganos	Frecuencia	Efectos adversos
	Raro	Eritema
		Eccema asteatósico
		Dermatitis seborréica
		Sensación de ardor en la piel.
		Fisuras cutáneas/Grietas en la piel
		Hiperpigmentación de la piel
Trastornos oculares	Raro	Exfoliación de párpados
		Edema palpebral
Desórdenes gastrointestinales	Raro	Queilitis
Trastornos vasculares	Raro	Rubefacción

Declaración de sospechas de efectos adversos

Es importante notificar las sospechas de efectos adversos después de la autorización del medicamento. Esto permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud declaran cualquier sospecha de efecto adverso a través del sistema nacional de notificación: Agencia Nacional para la Seguridad de Medicamentos y Productos Sanitarios (ANSM) y la red de Centros Regionales de Farmacovigilancia – Sitio web: www.signalement-sante.gouv.fr.

Interacciones:

Efecto de la AKLIEF crema en otros medicamentos

Un estudio clínico de interacción farmacológica ha demostrado que la aplicación de trifaroteno no afecta las concentraciones sistémicas de los anticonceptivos hormonales orales (etinilestradiol y levonorgestrel).

Efecto de otros medicamentos sobre AKLIEF Crema

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas para evaluar los efectos de otros medicamentos sobre los niveles sistémicos de trifaroteno.

No hay datos sobre el potencial de interacción farmacodinámica del trifaroteno. El uso concomitante con AKLIEF de cosméticos o medicamentos para el acné con efectos de descamación, irritación o resequedad debe realizarse con precaución, ya que pueden causar efectos irritantes adicionales.

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Aplicar una fina capa de AKLIEF crema en las zonas afectadas del rostro y /o espalda una vez al día, por la noche, sobre la piel limpia y seca.

Se recomienda que el médico evalúe la mejora continua del paciente después de tres meses de tratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AKLIEF en pacientes de 65 años o más.

Insuficiencia renal y hepática

AKLIEF no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de AKLIEF en niños menores de 9 años.

Modo de administración

Para uso cutáneo únicamente. Antes de usar la bomba por primera vez, debe presionarse varias veces (10 veces como máximo) hasta obtener una pequeña cantidad de crema. La bomba ya está lista para usar.

Aplicar una fina capa de AKLIEF crema en las zonas afectadas del rostro (frente, nariz, mentón y mejillas derecha e izquierda) y en todas las zonas afectadas de la espalda una vez al día, por la noche, sobre la piel limpia y seca:

- una presión de la bomba debería ser suficiente para cubrir la cara (frente, mejillas, nariz y mentón);
- dos presiones de la bomba deberían ser suficientes para cubrir la parte superior de la espalda (parte accesible de la parte superior de la espalda, hombros y pecho). Se puede usar presión adicional para la espalda media y baja en caso de tener acné.

Se debe indicar a los pacientes que eviten el contacto con los ojos, párpados, labios y membranas mucosas, y que se laven las manos después de aplicar el medicamento.

Se recomienda el uso de una crema hidratante si es necesario desde el inicio del tratamiento, dejando suficiente tiempo antes y después de la aplicación de AKLIEF para que la piel se seque.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021007544 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211167849
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211167849

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, en respuesta al concepto del Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.6., la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda negar la solicitud del interesado dado que no encuentra razonable no haber allegado estudios clínicos con comparador activo para una indicación en la cual existen múltiples alternativas farmacológicas de tratamiento, incluyendo análogos del grupo de retinoide, si bien la condición clínica no representa una seria morbilidad, la Sala no encuentra justificación para que se utilice como comparador un gupo placebo. Así mismo, la Sala considera que el argumento del interesado para no utilizar un comparador activo acudiendo a la no existencia de tratamiento para acné localizado en tronco carece de fundamento científico.

3.1.1.5. LORBRENA® 25 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210581
Radicado : 20211180559|
Fecha : 07/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 25 mg de Lorlatinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:

- alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o
- crizotinib y al menos otro TKI ALK.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

Precauciones y advertencias:

Hiperlipidemia

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitorice el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 70 días (rango de 7 a 696 días) y 41 días (rango de 7 a 489 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

Interacciones farmacológicas

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado.

Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Intolerancia a la lactosa

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

Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatía periférica (47,8%), efectos cognitivos (28,8%), cansancio (28,1%), aumento de peso (26,4%), artralgia (24,7%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y diarrea (22,7%).

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 23,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,1% de los pacientes que recibieron lorlatinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 295 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100 a <1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 a <1/100), raras (mayor o igual a 1/10000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuentes	15,9	5,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipercolesterolemia ^a	Muy frecuentes	84,4	16,6
Hipertrigliceridemia ^b	Muy frecuentes	67,1	16,6



Trastornos psiquiátricos			
Efectos sobre el estado de ánimo ^c	Muy frecuentes	22,7	1,7
Alucinaciones ^d	Frecuente	7,8	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Efectos cognitivos ^e	Muy frecuentes	28,8	2,0
Neuropatía periférica ^f	Muy frecuentes	47,8	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	18,0	0,7
Efectos sobre el habla ^g	Frecuentes	9,8	0,3
Trastornos oculares			
Trastorno de la visión ^h	Muy frecuentes	15,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis ⁱ	Frecuentes	1,4	1,0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	22,7	1,0
Náuseas	Muy frecuentes	18,3	0,7
Estreñimiento	Muy frecuentes	15,9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^j	Muy frecuentes	14,2	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Muy frecuentes	24,7	0,7
Mialgia ^k	Muy frecuentes	19,3	0
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración			
Edema ^l	Muy frecuentes	54,6	2,4
Cansancio ^m	Muy frecuentes	28,1	0,7
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	Muy frecuentes	26,4	5,4
Lipasa elevada	Muy frecuentes	13,9	8,8
Amilasa elevada	Muy frecuentes	10,2	3,1
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,7	0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:

^a Hipercolesterolemia (incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).

^b Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).

^c Efectos sobre el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, cambio de personalidad, estrés).

^d Alucinaciones (incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).

^e Efectos cognitivos (incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos.

^f Neuropatía periférica (incluye sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).

^g Efectos sobre el habla (disartria, bradilalia, trastorno del habla).

^h Trastorno de la visión (incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesopsias).

ⁱ Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).

^j Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

^k Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

^l Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

^m Cansancio (incluye astenia, cansancio).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 84,4% y el 67,1% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 67,8% y el 50,5% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de 1 a 399 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 381 y 405 días, respectivamente.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (28,8%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y efectos sobre el habla (9,8%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,5%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el efecto cognitivo y el estado confusional (0,7% en ambos casos). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la irritabilidad (6,1%), que también fue la reacción de grado 3 o 4 más frecuente (1,0%). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,1%), y la reacción de grado 3 o 4 más frecuente fue la bradilalia (0,3%). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo y sobre el habla fue de 92, 44 y 42 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo y del habla fue de 224, 83 y 106 días, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib

Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC_{inf}, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C_{máx} en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABCinf media de lorlatinib en un 42% y la Cmáx en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.

Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

Duración del tratamiento

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis de Lorbrina, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Modificaciones de dosis

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas

Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)	Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiente ^b según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.
○ Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante^b; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante^b. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante^b o aumente la dosis de dicho tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante^b. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante^b según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante^b según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<p>Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)</p>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p>O</p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p>Aumento de amilasa/lipasa</p>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p>O</p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</p>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>O</p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave O Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente. Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.
Otras reacciones adversas	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 1: Leve O Grado 2: Moderado	No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.
Mayor o igual al grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de/o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.

Abreviaturas: CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos;
ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.; LSN = límite superior de la normalidad.
ª Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.
º El tratamiento hipolipemiante puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada (CLcr: mayor o igual que 30 mL/min) según un análisis farmacocinético poblacional. La información sobre el uso de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr: <30 mL/min) es muy limitada. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

Forma de administración

Lorbrena se administra por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LL-PLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211180559
- Información para Prescribir versión LLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0 allegada mediante radicado No. 20211180559

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda requerir dado que la Sala encuentra que el interesado presentó la misma información de soporte clínico de los radicados 20201255716 / 20211169452 donde se incluyen los resultados de un corte interino del estudio fase I/II B7461001 del 2 febrero 2018 con resultados de ORR comparativo con datos históricos frente a la quimioterapia estándar en los subgrupos EXP-4, EXP-5, sin que existan datos publicados de una comparación directa con otros TKIs ALK. Así mismo, se observa que los eventos adversos serios grado 3 o 4 fueron del 62.5 % y el grado 5 del 10.9 %.

Teniendo en cuenta que se trata de la misma información evaluada en los radicados previos, la Sala considera que los resultados son inmaduros para evaluar el balance beneficio - riesgo en la indicación “...para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: -alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o - crizotinib y al menos otro TKI ALK” llamando la atención que han pasado tres años desde el último corte presentado y desde entonces no se conocen datos nuevos, la Sala solicita al interesado que allegue datos con mayor tiempo de seguimiento.

3.1.1.6. LORBRENA® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20209759
Radicado : 20211171580
Fecha : 26/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Lorlatinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Lorbrena en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir:
- alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(TKI) ALK; o
- crizotinib y al menos otro TKI ALK.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a lorlatinib o a alguno de los excipientes.
Uso concomitante de inductores potentes del CYP3A4/5

Precauciones y advertencias:

Hiperlipidemia

El uso de lorlatinib se ha relacionado con aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos séricos. La mediana de tiempo hasta la aparición de aumento grave de los niveles de colesterol y triglicéridos séricos es de 201 días (rango de 42 a 518 días) y 127 días (rango de 15 a 358 días), respectivamente. Se deben monitorizar los niveles de colesterol y triglicéridos séricos antes del inicio del tratamiento con lorlatinib; 2, 4 y 8 semanas después de iniciar el tratamiento con lorlatinib y regularmente a partir de entonces. Inicie o aumente la dosis de los hipolipemiantes, si está indicado.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Se han observado efectos sobre el sistema nervioso central (SNC) en pacientes en tratamiento con lorlatinib, incluidos cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla. Es posible que se requiera la modificación o la interrupción de la dosis en aquellos pacientes que presenten efectos sobre el SNC.

Bloqueo auriculoventricular

Lorlatinib se estudió en una población de pacientes que excluyó a aquellos con bloqueo AV de segundo o tercer grado (a menos que presentaran electroestimulación) o con cualquier bloqueo AV con intervalo PR >220 ms. Se ha notificado prolongación del intervalo PR y bloqueo AV en pacientes tratados con lorlatinib. Monitoree el electrocardiograma (ECG) antes de iniciar el tratamiento con lorlatinib y mensualmente a partir de entonces, especialmente en pacientes con afecciones que predispongan a la aparición de acontecimientos cardíacos clínicamente significativos. Puede ser necesaria una modificación de la dosis en aquellos pacientes que presentan bloqueo AV.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha notificado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes tratados con lorlatinib que tenían una evaluación al inicio del estudio y al menos una evaluación de seguimiento de la FEVI. Según los datos de los estudios clínicos disponibles, no es posible determinar una relación causal entre los efectos sobre los cambios en la contractilidad cardíaca y lorlatinib. En pacientes con factores de riesgo cardíaco y aquellos con afecciones que pueden afectar a la FEVI, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI al inicio y durante el tratamiento. En pacientes que presenten signos/síntomas cardíacos relevantes durante el tratamiento, se debe considerar una monitorización cardíaca, incluida la evaluación de la FEVI.

Aumento de los niveles de lipasa y amilasa

Se han producido aumentos de los niveles de lipasa y/o amilasa en pacientes que recibían

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



lorlatinib. La mediana de tiempo hasta la aparición del aumento de los niveles de lipasa y amilasa sérica es de 70 días (rango de 7 a 696 días) y 41 días (rango de 7 a 489 días), respectivamente.

Se debe considerar el riesgo de pancreatitis en pacientes que reciben lorlatinib debido a una hipertrigliceridemia concomitante y/o un posible mecanismo intrínseco. Los pacientes deben ser controlados para detectar aumentos de los niveles de lipasa y amilasa antes del inicio del tratamiento con lorlatinib y posteriormente, de forma regular, según se indique clínicamente.

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han producido reacciones adversas pulmonares graves o potencialmente mortales compatibles con EPI/neumonitis con lorlatinib. Se debe evaluar inmediatamente a cualquier paciente que presente un empeoramiento de los síntomas respiratorios indicativos de EPI/neumonitis (por ejemplo, disnea, tos y fiebre) para detectar EPI/neumonitis. El tratamiento con lorlatinib se debe interrumpir y/o suspender permanentemente según la gravedad.

Interacciones farmacológicas

En un estudio realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de lorlatinib y rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, se relacionó con aumentos de los niveles de alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) sin aumento de los niveles de bilirrubina total y fosfatasa alcalina. El uso concomitante de un inductor potente del CYP3A4/5 está contraindicado.

Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Se debe evitar la administración simultánea de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Fertilidad y embarazo

Durante el tratamiento con lorlatinib y durante al menos 14 semanas tras la dosis final, los pacientes varones con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos, incluyendo un preservativo, y los pacientes varones con parejas embarazadas deben usar preservativos. La fertilidad masculina puede verse comprometida con el tratamiento con lorlatinib. Los hombres deben solicitar asesoramiento sobre la preservación efectiva de su fertilidad antes del tratamiento.

A las mujeres en edad fértil se les debe recomendar que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con lorlatinib. Se requiere un método anticonceptivo no hormonal altamente efectivo para las mujeres durante el tratamiento con lorlatinib, puesto que lorlatinib puede anular la eficacia de los anticonceptivos hormonales. Si el uso de un método anticonceptivo hormonal es inevitable, entonces se debe usar un preservativo en combinación con el método hormonal. Se debe continuar el uso de anticonceptivos efectivos durante al menos 35 días tras finalizar el tratamiento. Se desconoce si lorlatinib afecta a la fertilidad femenina.

Intolerancia a la lactosa

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Sodio en dietas

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido de 25 mg o 100 mg. Se debe informar a los pacientes con dietas bajas en sodio que este medicamento se considera esencialmente "exento de sodio".

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron hipercolesterolemia (84,4%), hipertrigliceridemia (67,1%), edema (54,6%), neuropatía periférica (47,8%), efectos cognitivos (28,8%), cansancio (28,1%), aumento de peso (26,4%), artralgia (24,7%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y diarrea (22,7%).

Las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas se produjeron en el 23,4% de los pacientes que recibieron lorlatinib. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la reducción de la dosis fueron edema y neuropatía periférica. La interrupción permanente del tratamiento relacionada con reacciones adversas se produjo en el 3,1% de los pacientes que recibieron lorlatinib. La reacción adversa más frecuente que condujo a interrupciones permanentes fueron los efectos cognitivos.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 2 se presentan las reacciones adversas que se produjeron en 295 pacientes adultos tratados con 100 mg de lorlatinib una vez al día con CPNM avanzado del estudio A. Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 2 se presentan según el sistema de clasificación de órganos y por categorías de frecuencia, definidas según la siguiente convención: muy frecuentes (mayor o igual a 1/10), frecuentes (mayor o igual a 1/100 a <1/10), poco frecuentes (mayor o igual a 1/1000 a <1/100), raras (mayor o igual a 1/10000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos y reacción adversa	Categoría de frecuencia	Todos los grados %	Grados 3-4 %
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia	Muy frecuentes	15,9	5,1
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipercolesterolemia ^a	Muy frecuentes	84,4	16,6
Hipertrigliceridemia ^b	Muy frecuentes	67,1	16,6



Trastornos psiquiátricos			
Efectos sobre el estado de ánimo ^c	Muy frecuentes	22,7	1,7
Alucinaciones ^d	Frecuente	7,8	1,0
Trastornos del sistema nervioso			
Efectos cognitivos ^e	Muy frecuentes	28,8	2,0
Neuropatía periférica ^f	Muy frecuentes	47,8	2,7
Cefalea	Muy frecuentes	18,0	0,7
Efectos sobre el habla ^g	Frecuentes	9,8	0,3
Trastornos oculares			
Trastorno de la visión ^h	Muy frecuentes	15,3	0,3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Neumonitis ⁱ	Frecuentes	1,4	1,0
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuentes	22,7	1,0
Náuseas	Muy frecuentes	18,3	0,7
Estreñimiento	Muy frecuentes	15,9	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ^j	Muy frecuentes	14,2	0,3
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	Muy frecuentes	24,7	0,7
Mialgia ^k	Muy frecuentes	19,3	0
Trastornos generales y alteraciones en lugar de administración			
Edema ^l	Muy frecuentes	54,6	2,4
Cansancio ^m	Muy frecuentes	28,1	0,7
Exploraciones complementarias			
Aumento de peso	Muy frecuentes	26,4	5,4
Lipasa elevada	Muy frecuentes	13,9	8,8
Amilasa elevada	Muy frecuentes	10,2	3,1
Prolongación del intervalo PR en el electrocardiograma	Poco frecuentes	0,7	0

Las reacciones adversas que representan el mismo concepto médico o afección fueron agrupadas y se notificaron como una única reacción adversa en la tabla anterior. Los términos realmente notificados en los estudios y que contribuyen a la reacción adversa relevante se indican entre paréntesis, tal y como se detalla a continuación:

^a Hipercolesterolemia (incluye colesterol sanguíneo elevado, hipercolesterolemia).

^b Hipertrigliceridemia (incluye triglicéridos sanguíneos elevados, hipertrigliceridemia).

^c Efectos sobre el estado de ánimo (incluye trastorno afectivo, inestabilidad afectiva, agresividad, nerviosismo, ansiedad, estado de ánimo deprimido, depresión, estado de ánimo eufórico, irritabilidad, manía, estado de ánimo alterado, cambios de humor, cambio de personalidad, estrés).

^d Alucinaciones (incluye alucinaciones auditivas, alucinaciones, alucinaciones visuales).

^e Efectos cognitivos (incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos del sistema nervioso según el sistema de clasificación de órganos: amnesia, trastorno cognitivo, demencia, alteración de la atención, deterioro de la memoria, deterioro mental; y también incluye acontecimientos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos: trastorno por déficit de atención/hiperactividad, estado confusional, delirio, desorientación, trastorno de la lectura). Dentro de estos efectos, los términos encuadrados en trastornos del sistema nervioso se notificaron con más frecuencia que los términos encuadrados en el epígrafe de trastornos psiquiátricos.

^f Neuropatía periférica (incluye sensación de ardor, síndrome del túnel carpiano, disestesia, hormigueo, alteración de la marcha, hipoestesia, debilidad muscular, neuralgia, neuropatía periférica, neurotoxicidad, parestesia, neuropatía sensorial periférica, parálisis del nervio peroneo, alteración sensorial).

^g Efectos sobre el habla (disartría, bradilalia, trastorno del habla).

^h Trastorno de la visión (incluye diplopía, fotofobia, fotopsia, visión borrosa, disminución de la agudeza visual, deficiencia visual, miodesopsias).

ⁱ Neumonitis (incluye enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis).

^j Erupción (incluye dermatitis acneiforme, erupción maculopapular, erupción pruriginosa, erupción).

^k Mialgia (incluye dolor musculoesquelético, mialgia).

^l Edema (incluye edema generalizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica, hinchazón).

^m Cansancio (incluye astenia, cansancio).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipercolesterolemia/hipertrigliceridemia

Las reacciones adversas de aumento de los niveles de colesterol o triglicéridos séricos se notificaron en el 84,4% y el 67,1% de los pacientes, respectivamente. De ellos, se produjeron reacciones adversas leves o moderadas de hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia en el 67,8% y el 50,5% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 15 días (rango de 1 a 399 días). La mediana de la duración de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia fue de 381 y 405 días, respectivamente.

Efectos sobre el sistema nervioso central

Las reacciones adversas del SNC fueron principalmente efectos cognitivos (28,8%), efectos sobre el estado de ánimo (22,7%) y efectos sobre el habla (9,8%), y fueron generalmente leves, transitorios y reversibles espontáneamente al retrasar la dosis y/o reducir la dosis. El efecto cognitivo de cualquier grado más frecuente fue el deterioro de la memoria (11,5%), y las reacciones de grado 3 o 4 más frecuentes fueron el efecto cognitivo y el estado confusional (0,7% en ambos casos). El efecto sobre el estado de ánimo de cualquier grado más frecuente fue la irritabilidad (6,1%), que también fue la reacción de grado 3 o 4 más frecuente (1,0%). El efecto sobre el habla de cualquier grado más frecuente fue la disartria (4,1%), y la reacción de grado 3 o 4 más frecuente fue la bradilalia (0,3%). La mediana del tiempo hasta el inicio de los efectos cognitivos, los efectos sobre el estado de ánimo y sobre el habla fue de 92, 44 y 42 días, respectivamente. La mediana de la duración de los efectos cognitivos, del estado de ánimo y del habla fue de 224, 83 y 106 días, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacocinéticas

Los datos in vitro indican que lorlatinib se metaboliza principalmente por el CYP3A4 y la uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UGT)1A4, y en menor medida por el CYP2C8, CYP2C19, CYP3A5 y la UGT1A3.

Efecto de otros medicamentos sobre lorlatinib

Inductores del CYP3A4/5

La rifampicina, un potente inductor del CYP3A4/5, administrada a dosis orales de 600 mg una vez al día durante 12 días, redujo el área bajo la curva (ABC_{inf}, por sus siglas en inglés) media de lorlatinib en un 85% y la C_{máx} en un 76% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos; también se observaron aumentos en la AST y la ALT. La administración concomitante de lorlatinib con inductores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida, mitotano, fenitoína y la hierba de San Juan) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. El uso de un inductor potente del CYP3A4/5 con lorlatinib está contraindicado. Se debe evitar el uso concomitante con inductores moderados del CYP3A4/5, si es posible, ya que también pueden reducir las concentraciones plasmáticas de lorlatinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inhibidores del CYP3A4/5

Itraconazol, un potente inhibidor del CYP3A4/5, administrado a dosis orales de 200 mg una vez al día durante 5 días, aumentó el ABCinf media de lorlatinib en un 42% y la Cmáx en un 24% de una dosis oral única de 100 mg de lorlatinib en voluntarios sanos. La administración concomitante de lorlatinib con inhibidores potentes del CYP3A4/5 (por ejemplo, boceprevir, cobicistat, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, troleandomicina, voriconazol, ritonavir y paritaprevir en combinación con ritonavir y ombitasvir y/o dasabuvir, y ritonavir en combinación con elvitegravir, indinavir, lopinavir o tipranavir) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Los productos con pomelo también pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib y deben evitarse. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma concomitante un inhibidor potente del CYP3A4/5, se recomienda reducir la dosis de lorlatinib.

Efecto de lorlatinib sobre otros medicamentos

Sustratos del CYP3A4/5

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib es un inhibidor dependiente del tiempo, así como un inductor del CYP3A4/5. Lorlatinib 150 mg administrado por vía oral una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 2 mg de midazolam (un sustrato sensible del CYP3A) en un 61% y un 50%, respectivamente; por lo tanto, lorlatinib es un inductor moderado del CYP3A. Por consiguiente, se debe evitar la administración concomitante de lorlatinib con sustratos del CYP3A4/5 con índices terapéuticos estrechos, incluidos, entre otros, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, fentanilo, anticonceptivos hormonales, pimozida, quinidina, sirolimus y tacrolimus, ya que lorlatinib puede reducir la concentración de estos medicamentos.

Sustratos del CYP2B6

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 100 mg de bupropión (un sustrato combinado del CYP2B6 y CYP3A4) en un 49,5% y un 53%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2B6, y no es necesario ajustar la dosis cuando se usa lorlatinib en combinación con medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2B6.

Sustratos del CYP2C9

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de tolbutamida (un sustrato sensible del CYP2C9) en un 43% y un 15%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil del CYP2C9, y no es necesario ajustar la dosis de los medicamentos que se metabolizan principalmente por el CYP2C9. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por el CYP2C9 (por ejemplo, anticoagulantes cumarínicos).

Sustratos de la UGT

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la Cmáx de una dosis oral única de 500 mg de acetaminofeno (también conocido como paracetamol) (un sustrato de la UGT, SULT y el CYP1A2, 2A6, 2D6 y 3A4) en un 45% y un 28%, respectivamente.

Por consiguiente, lorlatinib es un inductor débil de la UGT, y no es necesario ajustar la dosis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de los medicamentos que se metabolizan principalmente por la UGT. Sin embargo, se debe controlar a los pacientes en caso de tratamiento concomitante con medicamentos con margen terapéutico estrecho metabolizados por la UGT.

Sustratos de la glucoproteína P

Lorlatinib 100 mg una vez al día durante 15 días disminuyó el ABCinf y la C_{máx} de una dosis oral única de 60 mg de fexofenadina (un sustrato sensible de la glucoproteína P [P-gp]) en un 67% y un 63%, respectivamente. Por consiguiente, lorlatinib es un inductor moderado de la P-gp. Los medicamentos que son sustratos de la P-gp con margen terapéutico estrecho (por ejemplo, digoxina, dabigatrán etexilato) se deben usar con precaución en combinación con lorlatinib debido a la probabilidad de reducir las concentraciones plasmáticas de estos sustratos.

Estudios in vitro de inhibición e inducción de otras enzimas CYP

In vitro, lorlatinib tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas por inducción del CYP1A2.

Estudios in vitro con transportadores de fármacos diferentes a la P-gp

Los estudios in vitro indicaron que lorlatinib puede tener el potencial de inhibir la BCRP (tracto gastrointestinal), OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3 a concentraciones clínicamente relevantes. Lorlatinib se debe utilizar con precaución en combinación con sustratos de la BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, MATE1 y OAT3, ya que no se pueden descartar cambios clínicamente relevantes en la exposición plasmática de estos sustratos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con lorlatinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

Posología

La dosis recomendada es de 100 mg de lorlatinib por vía oral una vez al día.

Duración del tratamiento

Se recomienda que el tratamiento con lorlatinib continúe mientras el paciente obtenga un beneficio clínico del tratamiento sin que se presente una toxicidad inaceptable.

Dosis retrasadas u olvidadas

Si se olvida una dosis de Lorbrina, el paciente deberá tomarla en cuanto se acuerde, a menos que falten menos de 4 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis olvidada. Los pacientes no deben tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Modificaciones de dosis

Es posible que se requiera la interrupción o la reducción de la dosis según la seguridad y tolerabilidad individual. Los niveles de reducción de la dosis de lorlatinib se resumen a continuación:

- Primera reducción de dosis: 75 mg por vía oral una vez al día
- Segunda reducción de dosis: 50 mg por vía oral una vez al día

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lorlatinib se debe suspender de forma permanente si el paciente no puede tolerar la dosis de 50 mg por vía oral una vez al día.

Las recomendaciones de modificación de dosis para toxicidades y para pacientes que presenten bloqueo auriculoventricular (AV) se proporcionan en la tabla 1.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis de lorlatinib debido a reacciones adversas

Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia	
Hipercolesterolemia leve (colesterol entre el LSN y 300 mg/dl o entre el LSN y 7,75 mmol/l)	Inicie o modifique el tratamiento hipolipemiente ^b según la ficha técnica correspondiente; continúe el tratamiento con lorlatinib a la misma dosis.
○ Hipercolesterolemia moderada (colesterol entre 301 y 400 mg/dl o entre 7,76 y 10,34 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia leve (triglicéridos entre 150 y 300 mg/dl o 1,71 y 3,42 mmol/l)	
○ Hipertrigliceridemia moderada (triglicéridos entre 301 y 500 mg/dl o 3,43 y 5,7 mmol/l)	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Hipercolesterolemia grave (colesterol entre 401 y 500 mg/dl o entre 10,35 y 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia grave (triglicéridos entre 501 y 1.000 mg/dl o 5,71 y 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante^b; si el paciente ya recibe tratamiento hipolipemiante, aumente la dosis de este tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente; o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante^b. Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción.</p>
<p>Hipercolesterolemia potencialmente mortal (colesterol superior a 500 mg/dl o superior a 12,92 mmol/l)</p> <p>O</p> <p>Hipertrigliceridemia potencialmente mortal (triglicéridos superiores a 1.000 mg/dl o superiores a 11,4 mmol/l)</p>	<p>Inicie el tratamiento hipolipemiante^b o aumente la dosis de dicho tratamiento^b según la ficha técnica correspondiente o cambie a un nuevo tratamiento hipolipemiante^b. Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la hipercolesterolemia y/o la hipertrigliceridemia alcancen un grado de gravedad moderado o leve.</p> <p>Reinicie el tratamiento con la misma dosis de lorlatinib mientras maximiza el tratamiento hipolipemiante^b según la ficha técnica correspondiente.</p> <p>Si vuelven a aparecer hipercolesterolemia y/o hipertrigliceridemia graves a pesar del mayor tratamiento hipolipemiante^b según la ficha técnica correspondiente, reduzca lorlatinib en un nivel de dosis.</p>
<p>Efectos sobre el sistema nervioso central (cambios en la función cognitiva, el estado de ánimo o el habla)</p>	
<p>Grado 2: Moderado</p> <p>O</p> <p>Grado 3: Grave</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la toxicidad sea menor o igual al grado 1. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.</p>
<p>Aumento de amilasa/lipasa</p>	
<p>Grado 3: Grave</p> <p>O</p> <p>Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que la lipasa y la amilasa vuelvan a los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p>
<p>Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis</p>	
<p>Grado 1: Leve</p> <p>O</p> <p>Grado 2: Moderado</p>	<p>Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que los síntomas vuelvan a los valores iniciales y considere la posibilidad de iniciar el tratamiento con corticosteroides. Reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.</p> <p>Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib si la EPI/neumonitis reaparece o no mejora después de 6 semanas de tratamiento con lorlatinib y esteroides.</p>

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa ^a	Pauta posológica de lorlatinib
Grado 3: Grave O Grado 4: Intervención urgente/potencialmente mortal indicada	Suspenda permanentemente el tratamiento con lorlatinib.
Prolongación del intervalo PR/bloqueo auriculoventricular (AV)	
Bloqueo AV de primer grado: Asintomático	Continúe con lorlatinib a la misma dosis sin interrupción. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV.
Bloqueo AV de primer grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si los síntomas se resuelven, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Asintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Monitoree cuidadosamente el ECG/los síntomas potencialmente relacionados con el bloqueo AV. Si el siguiente ECG no muestra bloqueo AV de segundo grado, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV de segundo grado: Sintomático	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. Si el bloqueo AV sintomático persiste, considere la colocación de un marcapasos. Si los síntomas y el bloqueo AV de segundo grado se resuelven o si los pacientes vuelven a un bloqueo AV de primer grado asintomático, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.
Bloqueo AV completo	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib. Considere los efectos de los medicamentos concomitantes, y evalúe y corrija el desequilibrio electrolítico que puede prolongar el intervalo PR. Derive para observación y control cardíaco. La colocación de un marcapasos puede estar indicada para el tratamiento de los síntomas graves asociados al bloqueo AV. Si el bloqueo AV no se resuelve, se puede considerar la colocación de un marcapasos de forma permanente. Si se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a la dosis completa. Si no se coloca un marcapasos, reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido únicamente cuando los síntomas se resuelvan y el intervalo PR sea inferior a 200 ms.
Otras reacciones adversas	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado 1: Leve O Grado 2: Moderado	No modifique la dosis o considere la reducción a un nivel de dosis, según se indique clínicamente.
Mayor o igual al grado 3: Grave	Interrumpa el tratamiento con lorlatinib hasta que se resuelvan los síntomas a menos de/o igual al grado 2 o los valores iniciales. Luego reanude el tratamiento con lorlatinib a un nivel de dosis reducido.

Abreviaturas: CTCAE = criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos;
ECG = electrocardiograma; HMG CoA = 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; NCI = Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU.; LSN = límite superior de la normalidad.
ª Las categorías de los grados se basan en las clasificaciones del CTCAE del NCI.
º El tratamiento hipolipemiante puede incluir: inhibidor de la HMG CoA reductasa, ácido nicotínico, derivados del ácido fibríco o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3.

Inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 3A4/5

El uso concomitante de lorlatinib con medicamentos que son inhibidores potentes del CYP3A4/5 y productos con zumo de pomelo puede aumentar las concentraciones plasmáticas de lorlatinib. Se debe considerar la administración de un medicamento concomitante alternativo con un menor potencial para inhibir el CYP3A4/5. Si se debe administrar de forma conjunta un inhibidor potente del CYP3A4/5, la dosis inicial de lorlatinib de 100 mg una vez al día se debe reducir a una dosis diaria de 75 mg. Si se suspende el uso concomitante del inhibidor potente del CYP3A4/5, se debe reanudar el tratamiento con lorlatinib a la dosis utilizada antes del inicio del tratamiento con el inhibidor potente del CYP3A4/5 y tras un periodo de reposo farmacológico de 3 a 5 semividas del inhibidor potente del CYP3A4/5.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (mayor o igual a 65 años)

Debido a los datos limitados en esta población, no se puede hacer una recomendación posológica para pacientes de 65 años y mayores.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal e insuficiencia renal leve o moderada (CLcr: mayor o igual que 30 mL/min) según un análisis farmacocinético poblacional. La información sobre el uso de lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr: <30 mL/min) es muy limitada. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se dispone de información sobre lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Por tanto, no se recomienda el tratamiento con lorlatinib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Población pediátrica

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

No se dispone de datos.

Forma de administración

Lorbrena se administra por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que tomen su dosis de lorlatinib aproximadamente a la misma hora cada día con o sin alimentos (ver sección 5.2). Las tabletas se deben tragar

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enteras (no se deben masticar, triturar ni partir antes de tragarlas). No se debe tomar ninguna tableta rota, agrietada o que no esté intacta.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión versión LL-PLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211180559
- Información para Prescribir versión LLD_Col_SmPC_25may2020_v1.0 allegada mediante radicado No. 20211180559

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda requerir dado que la Sala encuentra que el interesado presentó la misma información de soporte clínico de los radicados 20201257044/ 20211169450 donde se incluyen los resultados de un corte interino del estudio fase I/II B7461001 del 2 febrero 2018 con resultados de ORR comparativo con datos históricos frente a la quimioterapia estándar en los subgrupos EXP-4, EXP-5, sin que existan datos publicados de una comparación directa con otros TKIs ALK. Así mismo, se observa que los eventos adversos serios grado 3 o 4 fueron del 62.5 % y el grado 5 del 10.9 %.

Teniendo en cuenta que se trata de la misma información evaluada en loa radicados previos, la Sala considera que los resultados son inmaduros para evaluar el balance beneficio - riesgo en la indicación *"...para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado positivo para la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) cuya enfermedad ha progresado tras recibir: -alectinib o ceritinib como primer tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) ALK; o - crizotinib y al menos otro TKI ALK"* llamando la atención que han pasado tres años desde el último corte presentado y desde entonces no se conocen datos nuevos, la Sala solicita al interesado que allegue datos con mayor tiempo de seguimiento.

3.1.1.7 VIZIMPRO® 15 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20209757
Radicado : 20211171524
Fecha : 26/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 15 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^u	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.



* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n =		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el $ABC_{0-96\text{ h}}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) ($n=14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H_2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H_2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H_2 .

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media ($ABC_{\acute{u}ltima}$ y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis.• Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">• En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea.• En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis.• En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none">• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes).• En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis.• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none">• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis.• En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211171524
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20211171524

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación solicitada así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 15 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitinib (n = 227)			Gefitinib (n = 224)		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.

^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.

^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadecimiento, paroniquia.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC_{0-96 h} (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) (n=14) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H₂) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H₂ si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H₂.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis.• Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">• En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea.• En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis.• En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none">• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes).• En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis.• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none">• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis.• En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 04 del PGR VIZIMPRO se considera que:

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

La Sala considera la similaridad como un concepto que conlleva a la identificación de “elementos activos principales” comunes (farmacóforos), es decir, similaridad de estructura química, correlacionados con la misma diana y mecanismo de acción.

En este sentido la Sala encuentra similaridad estructural de los compuestos dacomitinib y gefitinib, se mantiene la misma diana farmacológica y el mecanismo de acción sigue siendo el mismo en lo fundamental; por lo cual, la Sala considera que le aplica el literal b del artículo 4 del decreto 2085 de 2002, dado que para el producto gefitinib expiró la protección de información no divulgada.

Por lo anterior, la Sala ratifica la recomendación de negar la declaración de nueva entidad química para el producto de la referencia.

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

3.1.1.8 VIZIMPRO® 30 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210107
Radicado : 20211175035
Fecha : 31/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 30 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes ($> 5\%$) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes ($> 0,5\%$) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^u	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertricosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n = 451)		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
<i>Trastornos de las uñas</i>						
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el $ABC_{0-96\text{ h}}$ (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) ($n=14$) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H_2) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H_2 si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H_2 .

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media ($ABC_{\acute{u}ltima}$ y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



transportador de cationes orgánicos (OCT)¹ a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis.• Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">• En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea.• En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis.• En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none">• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes).• En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis.• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none">• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis.• En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211175035
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20211175035

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación solicitada así:

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 30 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitinib (n = 227)			Gefitinib (n = 224)		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.

^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.

^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadecimiento, paroniquia.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{máx}$, el ABC_{0-96 h} (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) (n=14) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{máx}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H₂) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H₂ si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H₂.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una dosis única oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y $C_{máx}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos *in vitro*, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)₁ a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis.• Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">• En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea.• En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis.• En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Reacciones adversas relacionadas con la piel</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes). • En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos). • Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis. • En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
<p>Otros</p>	<ul style="list-style-type: none"> • En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis. • En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 04 del PGR VIZIMPRO se considera que:

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

La Sala considera la similaridad como un concepto que conlleva a la identificación de “elementos activos principales” comunes (farmacóforos), es decir, similaridad de estructura química, correlacionados con la misma diana y mecanismo de acción.

En este sentido la Sala encuentra similaridad estructural de los compuestos dacomitinib y gefitinib, se mantiene la misma diana farmacológica y el mecanismo de acción sigue siendo el mismo en lo fundamental; por lo cual, la Sala considera que le aplica el literal b del artículo 4 del decreto 2085 de 2002, dado que para el producto gefitinib expiró la protección de información no divulgada.

Por lo anterior, la Sala ratifica la recomendación de negar la declaración de nueva entidad química para el producto de la referencia.

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

3.1.1.9. VIZIMPRO® 45 mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210111
Radicado : 20211175123
Fecha : 31/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 45 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4 pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes ($>5\%$) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes ($>0,5\%$) de las suspensiones permanentes relacionadas con reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^d	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n =		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{m\acute{a}x}$, el ABC_{0-96 h} (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) (n=14) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H₂) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H₂ si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H₂.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y $C_{m\acute{a}x}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib**

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis.• Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">• En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea.• En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis.• En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none">• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes).• En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis.• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none">• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis.• En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (< 18

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002
- Información para prescribir versión LLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211175123
- Inserto para el Paciente versión No. LL-PLD_Col_SmPCv_Abr2019_v1.0. allegado mediante radicado No. 20211175123

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recomienda aprobar la indicación solicitada así:

- **Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.**

Composición:

Cada tableta recubierta contiene Dacomitinib monohidrato, equivalente a 45 mg de Dacomitinib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Dacomitinib, en monoterapia, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR): Deleción del exón 19 o sustitución exón 21 L858R, detectadas por una prueba certificada.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Evaluación del estado de mutación del EGFR

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al evaluar el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante que se elija una metodología bien validada y sólida para evitar determinaciones falsas negativas o falsas positivas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se ha notificado EPI/neumonitis, que puede ser mortal, en pacientes que recibían Dacomitinib. No se han estudiado pacientes con antecedentes de EPI.

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de todos los pacientes con un inicio agudo o un empeoramiento inexplicable de los síntomas pulmonares (por ejemplo, disnea, tos, fiebre) para excluir EPI/neumonitis. Se debe interrumpir el tratamiento con dacomitinib hasta que se investiguen estos síntomas. Si se confirma EPI/neumonitis, se debe suspender de forma permanente el tratamiento con dacomitinib e iniciar el tratamiento adecuado según sea necesario.

Diarrea

Se ha notificado diarrea, incluida la diarrea grave, de forma muy frecuente durante el tratamiento con Dacomitinib (ver sección 4.8). La diarrea puede dar lugar a deshidratación con o sin insuficiencia renal, que puede ser mortal si no se trata de forma adecuada.

El tratamiento proactivo de la diarrea debe comenzar ante el primer signo de diarrea, en especial en las primeras 2 semanas tras comenzar el tratamiento con dacomitinib, lo que incluye una hidratación adecuada combinada con medicamentos antidiarreicos, y continuar hasta que hayan cesado las deposiciones blandas durante 12 horas. Se deben usar medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y, si es necesario, aumentar a la dosis aprobada más alta recomendada. Los pacientes pueden requerir la interrupción del tratamiento y/o la reducción de la dosis de dacomitinib. Los pacientes deben mantener una hidratación oral adecuada, y los pacientes con deshidratación pueden requerir la administración de líquidos y electrolitos por vía intravenosa.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se han notificado casos de erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en los pacientes tratados con Dacomitinib. Para prevenir la piel seca, inicie el tratamiento con cremas hidratantes y, si presenta erupciones, inicie el tratamiento con antibióticos tópicos, emolientes y esteroides tópicos. Comience el tratamiento con antibióticos orales y esteroides tópicos en pacientes que presenten afecciones exfoliativas de la piel. Considere añadir antibióticos de amplio espectro orales o intravenosos si cualquiera de estas afecciones empeora a una gravedad mayor o igual a grado 2. Se pueden producir o empeorar las erupciones y afecciones eritematosas y exfoliativas de la piel en áreas expuestas al sol. Recomiende a los pacientes que usen ropa protectora y protector solar antes de exponerse al sol. Los pacientes pueden requerir la interrupción y/o la reducción de la dosis del tratamiento con dacomitinib.

Hepatotoxicidad y transaminasas aumentadas

Durante el tratamiento con Dacomitinib, se han notificado transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas). Entre los pacientes con CPNM tratados con 45 mg de dacomitinib al día, se han notificado casos aislados de hepatotoxicidad en 4

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes (1,6%). Durante el programa de tratamiento con dacomitinib, la insuficiencia hepática causó un desenlace mortal en 1 paciente. Por lo tanto, se recomienda realizar analíticas de la función hepática de manera periódica. Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que presenten elevaciones graves de las transaminasas mientras toman dacomitinib.

Medicamentos metabolizados por el citocromo P450 (CYP)2D6

Dacomitinib puede aumentar la exposición (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) de otros medicamentos metabolizados por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6 a menos que tales medicamentos se consideren necesarios.

Otras interacciones

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) con dacomitinib.

Lactosa

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

Sodio

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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

La mediana de la duración del tratamiento con Dacomitinib en todos los datos agrupados fue de 66,7 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes (>20%) en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (88,6%), erupción (79,2%), estomatitis (71,8%), trastornos de las uñas (65,5%), piel seca (33,3%), apetito disminuido (31,8%), conjuntivitis (24,7%), peso disminuido (24,3%), alopecia (23,1%), prurito (22,4%), transaminasas elevadas (22,0%) y náuseas (20,4%).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 1\%$) notificadas en pacientes que recibieron dacomitinib fueron diarrea (2,0%), enfermedad pulmonar intersticial (1,2%), erupción (1,2%) y apetito disminuido (1,2%).

Se notificaron reacciones adversas que causaron reducciones de la dosis en el 52,2% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones notificadas más frecuentes (>5%) para las reducciones de dosis debidas a reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (32,2%), trastornos de las uñas (16,5%) y diarrea (7,5%).

Se notificaron reacciones adversas que condujeron a una suspensión permanente del tratamiento en el 6,7% de los pacientes tratados con dacomitinib. Las razones más frecuentes (>0,5%) de las suspensiones permanentes relacionadas con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas en pacientes que recibían dacomitinib fueron erupción (2,4%), enfermedad pulmonar intersticial (2,0%) y diarrea (0,8%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 3 presenta las reacciones adversas de Dacomitinib. Las reacciones adversas se enumeran según el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, las reacciones adversas se clasifican de mayor a menor frecuencia según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con dacomitinib (n = 255)

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido	Deshidratación
Trastornos del sistema nervioso		Disgeusia
Trastornos oculares	Conjuntivitis ^u	Queratitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Enfermedad pulmonar
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Estomatitis ^d Vómitos Náuseas	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ^e Eritrodisestesia palmoplantar Fisuras de la piel Piel seca ^f Prurito ^g Trastornos de las uñas ^h Alopecia	Exfoliación de la piel ⁱ Hipertrichosis
Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Cansancio Astenia	
Exploraciones complementarias	Transaminasas elevadas ^j	

Los datos se basaron en un grupo de 255 pacientes que recibieron 45 mg de Dacomitinib una vez al día, como dosis de inicio, para el tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras del EGFR en todos los estudios clínicos.



* Se notificaron acontecimientos mortales.

^a Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.

^b Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.

^c Enfermedad pulmonar intersticial incluye los siguientes TP: enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis.

^d Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^e Erupción (también conocida como erupción y afecciones eritematosas de la piel) incluye los siguientes TP:

acné, dermatitis acneiforme, eritema, eritema multiforme, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.

^f Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.

^g Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.

^h Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, sangrado del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.

ⁱ Exfoliación de la piel (también conocida como afecciones exfoliativas de la piel) incluye los siguientes TP:

erupción exfoliativa, exfoliación de la piel.

^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas muy frecuentes que se produjeron en al menos el 10% de los pacientes en el estudio ARCHER 1050 se resumen según el grado de los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EEUU (NCI-CTC, por sus siglas en inglés) en la tabla 4.

Tabla 4. Reacciones adversas muy frecuentes en el estudio fase 3 ARCHER 1050 (n = 451)

Reacciones adversas ^a	Dacomitini b (n = 227)			Gefitini b (n =		
	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Apetito disminuido	30,8	3,1	0,0	25,0	0,4	0,0
Hipopotasemia ^b	10,1	4,0	0,9	5,8	1,8	0,0
<i>Trastornos oculares</i>						
Conjuntivitis ^c	23,3	0,0	0,0	8,9	0,0	0,0
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Diarrea ^d	87,2	8,4	0,0	55,8	0,9	0,0
Estomatitis ^e	69,6	4,4	0,4	33,5	0,4	0,0
Náuseas	18,9	1,3	0,0	21,9	0,4	0,0
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción ^f	77,1	24,2	0,0	57,6	0,9	0,0
Eritrodisestesia palmoplantar	14,5	0,9	0,0	3,1	0,0	0,0
Piel seca ^g	29,5	1,8	0,0	18,8	0,4	0,0
Prurito ^h	20,3	0,9	0,0	14,3	1,3	0,0
Trastornos de las uñas ⁱ	65,6	7,9	0,0	21,4	1,3	0,0
Alopecia	23,3	0,4	0,0	12,5	0,0	0,0
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>						
Astenia	12,8	2,2	0,0	12,5	1,3	0,0
<i>Exploraciones complementarias</i>						
Transaminasas elevadas ^j	23,8	0,9	0,0	40,2	9,8	0,0
Pérdida de peso	25,6	2,2	0,0	16,5	0,4	0,0

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- ^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia de $\geq 10\%$ en el grupo de dacomitinib.
- ^b Hipopotasemia incluye los siguientes términos preferidos (TP): potasio en sangre disminuido, hipopotasemia.
- ^c Conjuntivitis incluye los siguientes TP: blefaritis, conjuntivitis, ojo seco, conjuntivitis no infecciosa.
- ^d Se notificó 1 acontecimiento mortal en el grupo de dacomitinib.
- ^e Estomatitis incluye los siguientes TP: úlcera aftosa, queilitis, boca seca, inflamación de la mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo, estomatitis.
- ^f Erupción incluye los siguientes TP: acné, dermatitis acneiforme, eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción maculosa, erupción maculopapulosa, erupción papulosa.
- ^g Piel seca incluye los siguientes TP: piel seca, xerosis.
- ^h Prurito incluye los siguientes TP: prurito, erupción pruriginosa.
- ⁱ Trastornos de las uñas incluye los siguientes TP: uñas encarnadas, cambio de color de las uñas, trastornos de las uñas, infección de las uñas, toxicidad de las uñas, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis, paroniquia.
- ^j Transaminasas elevadas incluye los siguientes TP: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, transaminasas elevadas.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis en el 2,7% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y se notificaron reacciones adversas de EPI/neumonitis de grado ≥ 3 en el 0,8%, incluido un acontecimiento mortal (0,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de EPI/neumonitis de cualquier grado fue de 16 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de EPI/neumonitis fue de 16 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la EPI/neumonitis de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 13 semanas y 1,5 semanas, respectivamente.

Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Dacomitinib (88,6%), y se notificaron reacciones adversas de diarrea de grado ≥ 3 en el 9,4% de los pacientes. En un estudio clínico, un paciente (0,4%) tuvo un desenlace mortal.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de diarrea de cualquier grado fue de 1 semana y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de diarrea fue de 2 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de la diarrea de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 20 semanas y 1 semana, respectivamente.

Reacciones adversas relacionadas con la piel

Se notificaron reacciones adversas de erupción y afección eritematosa y exfoliativa de la piel en el 79,2% y el 5,5% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, respectivamente. Las reacciones adversas relacionadas con la piel fueron de grado 1 a 3. Las reacciones adversas de erupción y afección eritematosa de la piel de grado 3 fueron las reacciones adversas de grado 3 notificadas con mayor frecuencia (25,5%). Se notificaron afecciones exfoliativas de la piel de grado 3 en el 0,8% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de erupción y afección eritematosa de la piel de cualquier grado fue de 2 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de erupción y afección eritematosa de la piel fue de 7 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración de las erupciones y las afecciones eritematosas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 53 semanas y 2 semanas, respectivamente. La mediana de tiempo hasta el primer

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



episodio de afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado fue de 6 semanas y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de afecciones exfoliativas de la piel fue de 6 semanas. La mediana de la duración de las afecciones exfoliativas de la piel de cualquier grado y grado ≥ 3 fue de 10 semanas y de manera aproximada 2 semanas, respectivamente.

Transaminasas elevadas

Se notificaron transaminasas elevadas (alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y transaminasas elevadas) de grado 1 a 3 en el 22,0% de los pacientes que recibieron Dacomitinib, y la mayoría fueron de grado 1 (18,4%).

La mediana de tiempo hasta el primer episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado fue de 12 semanas, aproximadamente, y la mediana de tiempo hasta el peor episodio de transaminasas elevadas fue de 12 semanas en pacientes que recibieron dacomitinib. La mediana de la duración del episodio de transaminasas elevadas de cualquier grado y de grado ≥ 3 fue de 11 semanas y 1 semana, respectivamente.

Interacciones:

Administración concomitante de dacomitinib con agentes que aumentan el pH gástrico

La solubilidad acuosa de dacomitinib es dependiente del pH, un pH bajo (ácido) da lugar a una solubilidad más alta. Los datos de un estudio en 24 voluntarios sanos indicaron que la administración concomitante de una dosis única de 45 mg de dacomitinib con el IBP rabeprazol 40 mg una vez al día durante 7 días disminuyó la $C_{máx}$, el ABC_{0-96 h} (área bajo la curva concentración-tiempo de 0 a 96 horas) y el ABC_{inf} (ABC de 0 a infinito) (n=14) en aproximadamente el 51%, el 39% y el 29%, respectivamente, comparado con la administración de una dosis única de 45 mg de dacomitinib. Se deben evitar los IBP durante el tratamiento con dacomitinib.

Según los datos de las observaciones en 8 pacientes en el estudio A7471001, no hubo un efecto evidente de la administración local de antiácidos en la $C_{máx}$ y el AUC_{inf} de dacomitinib. Según los datos agrupados de pacientes, no hubo un efecto evidente de los antagonistas de los receptores histamínicos-2 (H₂) en la concentración de dacomitinib en el estado estacionario (cociente de la media geométrica del 86% (IC del 90%: 73; 101). Se pueden usar antiácidos locales y antagonistas de los receptores H₂ si es necesario. Dacomitinib se debe administrar 2 horas antes o al menos 10 horas después de tomar antagonistas de los receptores H₂.

Administración concomitante de dacomitinib y sustratos del CYP2D6

La administración concomitante de una única dosis oral de 45 mg de dacomitinib aumentó la exposición media (ABC_{última} y $C_{máx}$) de dextrometorfano, un sustrato conocido del CYP2D6, un 855% y un 874%, respectivamente, comparado con la administración de dextrometorfano solo. Estos resultados indican que dacomitinib puede aumentar la exposición a otros medicamentos (o disminuir la exposición a los metabolitos activos) metabolizados de forma principal por el CYP2D6. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos metabolizados de forma mayoritaria por el CYP2D6. Si se considera necesario el uso concomitante de dichos medicamentos, se deben seguir las respectivas recomendaciones de dosis de sus fichas técnicas con respecto a la administración concomitante con inhibidores potentes del CYP2D6.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Efecto de dacomitinib sobre los transportadores de fármacos

Según los datos in vitro, dacomitinib puede tener el potencial de inhibir la actividad de la glicoproteína P (P-gp) (en el tracto gastrointestinal [GI]), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) (a nivel sistémico y en el tracto GI) y el transportador de cationes orgánicos (OCT)1 a concentraciones clínicamente relevantes

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología y forma de administración

El tratamiento con Dacomitinib se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de antineoplásicos.

El estado de mutación del EGFR se debe establecer antes del inicio del tratamiento con dacomitinib.

Posología

La dosis recomendada de Dacomitinib es de 45 mg por vía oral una vez al día, hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se debe indicar a los pacientes que de manera aproximada tomen su dosis a la misma hora cada día. Si el paciente vomita o se salta una dosis, no se debe tomar una dosis adicional, y la siguiente dosis prescrita se debe tomar a la hora habitual del día siguiente.

Modificaciones de dosis

Se pueden requerir modificaciones de la dosis en función de la seguridad y tolerabilidad individuales. Si es necesaria la reducción de la dosis, la dosis de Dacomitinib se debe reducir como se indica en la tabla 1. La modificación de la dosis y las pautas de tratamiento para las reacciones adversas específicas se proporcionan en la tabla 2.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Modificaciones de dosis recomendadas para las reacciones adversas de Dacomitinib

Nivel de dosis	Dosis (una vez al día)
Dosis inicial recomendada	45 mg
Primera reducción de dosis	30 mg
Segunda reducción de dosis	15 mg

Tabla 2. Modificación de dosis y tratamiento de las reacciones adversas de Dacomitinib

Reacciones	Modificación de la dosis
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI/neumonitis)	<ul style="list-style-type: none">• Interrumpa el tratamiento con dacomitinib durante la evaluación del diagnóstico de EPI/neumonitis.• Suspenda de forma permanente el tratamiento con dacomitinib si se confirma EPI/neumonitis.
Diarrea	<ul style="list-style-type: none">• En caso de diarrea de grado 1, no se requiere modificación de la dosis. Inicie el tratamiento con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) al inicio de la diarrea. Fomente la ingesta de suficientes líquidos por vía oral durante la diarrea.• En caso de diarrea de grado 2, si no mejora a grado ≤ 1 en 24 horas con el uso de medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y la ingesta de suficientes líquidos por vía oral, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere la reducción de un nivel de dosis.• En caso de diarrea grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Trate con medicamentos antidiarreicos (por ejemplo, loperamida) y con una adecuada ingesta de líquidos por vía oral o la administración de líquidos o electrolitos por vía intravenosa, según corresponda. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas relacionadas con la piel	<ul style="list-style-type: none">• En caso de erupciones o afecciones eritematosas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos, esteroides tópicos y emolientes).• En caso de afecciones exfoliativas de la piel de grado 1 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 no se requiere la modificación de dosis. Inicie el tratamiento o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales y esteroides tópicos).• Si las erupciones o las afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 2 persisten durante 72 horas a pesar del tratamiento, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib en el mismo nivel de dosis o considere una reducción de un nivel de dosis.• En caso de erupciones o afecciones exfoliativas o eritematosas de la piel de grado 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib. Inicie o continúe el tratamiento y/o proporcione tratamiento adicional (por ejemplo, con antibióticos orales o intravenosos de amplio espectro y esteroides tópicos). Tras la recuperación a grado ≤ 1, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.
Otros	<ul style="list-style-type: none">• En caso de una toxicidad de grado 1 o 2 no se requiere la modificación de la dosis.• En caso de una toxicidad de grado ≥ 3, interrumpa el tratamiento con dacomitinib hasta que los síntomas se resuelvan a grado ≤ 2. Una vez recuperado, reanude el tratamiento con dacomitinib con una reducción de un nivel de dosis.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requieren ajustes de la dosis de inicio cuando se administra Dacomitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) o moderada (clase B de Child-Pugh). Dacomitinib no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). No se recomienda el tratamiento en esta población.

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de la dosis de inicio de Dacomitinib en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 30 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min). No se dispone de datos en pacientes que requieren hemodiálisis. Por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones posológicas para ninguna de estas poblaciones de pacientes.

Población de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Dacomitinib en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad).

Población pediátrica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Dacomitinib en pacientes pediátricos (<18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Dacomitinib se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Norma farmacológica: 6.0.0.0N10

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

En cuanto al plan de gestión de riesgo-PGR, de acuerdo con la información allegada relacionada con la versión 04 del PGR VIZIMPRO se considera que:

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

La Sala considera la similaridad como un concepto que conlleva a la identificación de “elementos activos principales” comunes (farmacóforos), es decir, similaridad de estructura química, correlacionados con la misma diana y mecanismo de acción.

En este sentido la Sala encuentra similaridad estructural de los compuestos dacomitinib y gefitinib, se mantiene la misma diana farmacológica y el mecanismo de acción sigue siendo el mismo en lo fundamental; por lo cual, la Sala considera que le aplica el literal b del artículo 4 del decreto 2085 de 2002, dado que para el producto gefitinib expiró la protección de información no divulgada.

Por lo anterior, la Sala ratifica la recomendación de negar la declaración de nueva entidad química para el producto de la referencia.

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

3.1.1.10. GAVRETO®

Expediente : 20210051
Radicado : 20211174508
Fecha : 30/08/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene 100 mg de Pralsetinib

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Gavreto está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CPNM con fusión de RET (reordenado durante la transfección) localmente avanzado o metastásico.

Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación de RET

Gavreto está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 o más años de edad con CMT con mutación de RET localmente avanzado o metastásico que requieran tratamiento sistémico.

Cáncer de tiroides con fusión de RET

Gavreto está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 12 o más años de edad con cáncer de tiroides con fusión de RET localmente avanzado o metastásico que requieran tratamiento sistémico y que no hayan respondido al tratamiento con yodo radioactivo (si este resulta adecuado).

Contraindicaciones:

Gavreto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al pralsetinib o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Advertencias y precauciones generales

Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial

En ensayos clínicos con Gavreto se han notificado casos de neumonitis/enfermedad pulmonar intersticial (EPI) grave, potencialmente mortal y mortal. Se debe vigilar a los pacientes para detectar la nueva aparición o el empeoramiento de signos y síntomas pulmonares agudos indicativos de neumonitis/EPI (por ejemplo, disnea, tos y fiebre). Dependiendo de la gravedad de la neumonitis/EPI confirmada, se debe suspender la administración, reducir la dosis o retirar permanentemente el tratamiento con Gavreto.

Hipertensión

Se han notificado casos de hipertensión en ensayos clínicos con Gavreto. No se debe iniciar el tratamiento con Gavreto en pacientes con hipertensión no controlada. Es necesario optimizar la tensión arterial antes de iniciar el tratamiento con Gavreto. Se debe vigilar la tensión arterial al cabo de 1 semana, y posteriormente al menos una vez al mes y cuando esté clínicamente indicado. Se debe iniciar o ajustar el tratamiento antihipertensor según proceda. En caso de hipertensión grave y persistente, se debe suspender la administración, reducir la dosis o retirar permanentemente el tratamiento con Gavreto.

Elevación de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos con Gavreto, se han notificado casos de alteraciones graves en las pruebas de la función hepática, como elevación de la AST y de la ALT. Se deben vigilar los valores de AST y de ALT antes de iniciar el tratamiento con Gavreto, cada 2 semanas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



durante los 3 primeros meses, y posteriormente una vez al mes y cuando esté clínicamente indicado.

Eventos hemorrágicos

Con Gavreto se pueden producir eventos hemorrágicos graves, incluso mortales. En los pacientes con hemorragias potencialmente mortales o hemorragias graves recidivantes se debe retirar permanentemente el tratamiento con Gavreto.

Toxicidad embriofetal

Según los resultados de estudios realizados en animales, y teniendo en cuenta su mecanismo de acción, Gavreto puede causar daño al feto si se administra a mujeres embarazadas.

No hay datos disponibles sobre el uso de Gavreto en mujeres embarazadas. La administración oral de pralsetinib a ratas gestantes durante el periodo de organogénesis se asoció a malformaciones y embrioletalidad con exposiciones maternas inferiores a la exposición humana alcanzada con la dosis clínica recomendada de 400 mg 1 v/d. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con Gavreto y hasta 2 semanas después de la administración de la última dosis. Gavreto puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Los pacientes varones con parejas de sexo femenino que tengan capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Gavreto y hasta por lo menos 1 semana después de la administración de la última dosis.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio acerca de los efectos de Gavreto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Los pacientes pueden presentar fatiga durante el tratamiento con Gavreto, por lo que deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas.

Poblaciones Especiales

Mujeres y hombres con posibilidad de procrear

Fertilidad

Trastornos de la fertilidad.

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con Gavreto se debe comprobar si las mujeres con capacidad de procrear están embarazadas o no.

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos no hormonales eficaces durante el tratamiento con Gavreto y hasta 2 semanas después de la administración de la última dosis. Gavreto puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Los pacientes varones con parejas de sexo femenino que tengan capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Gavreto y hasta por lo menos 1 semana después de la administración de la última dosis.

Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Gavreto. Se debe advertir a los pacientes que reciban Gavreto del posible riesgo para el feto. Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha determinado la seguridad de pralsetinib durante el parto.

Lactancia

Se desconoce si Gavreto se excreta en la leche humana. No se han realizado estudios para evaluar el efecto de Gavreto sobre la producción de leche o su presencia en la leche materna. Se desconoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, por lo que se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Gavreto y hasta 1 semana después de la administración de la última dosis.

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación de RET y cáncer de tiroides con fusión de RET: El uso de Gavreto en pacientes pediátricos de 12 o más años de edad está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de datos probatorios obtenidos en ensayos clínicos en adultos, sobre la base de datos de farmacocinética poblacional que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pediátricos. No se han determinado la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Uso en geriatría

En estudios preclínicos de toxicología tras dosis múltiples se observó displasia fisaria en primates no humanos y un aumento del grosor fisario y de la degeneración de los incisivos en ratas con exposiciones (ABC0-24) similares a las exposiciones clínicas alcanzadas con la dosis de 400 mg 1 v/d (1 v/d). Se deben vigilar las placas de crecimiento en pacientes adolescentes con placas de crecimiento abiertas. Se considerará la interrupción temporal o la retirada definitiva del tratamiento en función de la gravedad de las alteraciones de las placas de crecimiento y de la evaluación individual de la relación entre beneficios y riesgos.

Insuficiencia renal

Véase dosificación Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Insuficiencia hepática

Véase dosificación Pautas posológicas especiales y Farmacocinética en poblaciones especiales.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Gavreto se evaluó en 471 pacientes tratados con 400 mg 1 v/d en un estudio sin enmascaramiento con un solo grupo («ARROW»). Se incluyó en el estudio a pacientes con CPNM con fusión de RET, CMT con mutación de RET y otros tumores sólidos con alteración de RET avanzados. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 400 mg 1 v/d hasta la aparición de intolerancia al tratamiento, hasta la progresión del cáncer o hasta que el investigador determinara que el paciente ya no se estaba beneficiando del tratamiento.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

Las reacciones adversas al medicamento registradas en ensayos clínicos se enumeran según la categoría de órgano, aparato o sistema del MedDRA. La correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa al medicamento (Tabla 1) se basa en la

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 4 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Gavreto (400 mg 1 v/d) en el estudio ARROW (población de análisis de la seguridad)

Categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado Reacción adversa	Categoría de frecuencia (Todos los grados)	Gavreto N = 471	
		Todos los grados (%)	Grados 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Anemia ^a	Muy frecuente	40,6	14,9
Neutropenia ^a	Muy frecuente	39,9	18,3
Leucopenia ^a	Muy frecuente	31,4	6,4
Linfopenia ^a	Muy frecuente	18,0	10,6
Trombocitopenia ^a	Muy frecuente	16,3	4,2
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	Muy frecuente	38,9	0,6
Diarrea	Muy frecuente	28,9	3,2
Sequedad de boca	Muy frecuente	14,9	0
Náuseas	Muy frecuente	14,2	0,2
Dolor abdominal ^b	Muy frecuente	13,6	1,3
Vómitos	Muy frecuente	10,8	1,1
Estomatitis ^c	Frecuente	7,0	1,3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ^d	Muy frecuente	34,0	4,2 ^e
Edema ^d	Muy frecuente	24,6	0,2
Pirexia	Muy frecuente	22,3	1,1
Trastornos hepatobiliares			
Aspartato-transaminasa elevada	Muy frecuente	44,2	5,3
Alanina-transaminasa elevada	Muy frecuente	31,4	4,2
Infecciones e infestaciones			
Neumonía ¹⁰	Muy frecuente	13,8	7,9 ^e
Infección urinaria	Muy frecuente	11,3	3,0 ^e
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético ¹¹	Muy frecuente	37,2	1,9
Creatina-cinasa en sangre elevada	Muy frecuente	11,9	4,5
Trastornos del sistema nervioso			
Alteración del gusto ¹²	Muy frecuente	15,7	0
Cefalea ¹³	Muy frecuente	14,4	0,4
Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	Muy frecuente	21,2	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos ¹⁴	Muy frecuente	22,7	0,6
Disnea	Muy frecuente	15,3	1,7 ^e
Neumonitis ¹⁵	Muy frecuente	10,8	2,8 ^e

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹⁶	Muy frecuente	16,3	0
Trastornos vasculares			
Hipertensión ¹⁷	Muy frecuente	30,8	15,3
Hemorragia ¹⁸	Muy frecuente	10,0	0,4 ⁹
¹ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: anemia, cifra de eritrocitos reducida, anemia aplásica, hematocrito disminuido, hemoglobina disminuida. ² Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: neutropenia, cifra de neutrófilos disminuida. ³ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: leucopenia, cifra de leucocitos disminuida. ⁴ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: linfopenia, cifra de linfocitos disminuida. ⁵ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: trombocitopenia, cifra de plaquetas disminuida. ⁶ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen. ⁷ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: estomatitis, úlcera aftosa. ⁸ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: fatiga, astenia. ⁹ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: edema, hinchazón de cara, hinchazón periférica, edema generalizado, edema periférico, edema facial, edema periorbitario, edema palpebral, hinchazón, edema localizado. ¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: neumonía, neumonía por Pneumocystis jirovecii, neumonía por citomegalovirus, neumonía atípica, infección pulmonar, neumonía bacteriana, neumonía por Haemophilus, neumonía gripal, neumonía estreptocócica. ¹¹ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor de cuello, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dolor torácico musculoesquelético, dolor óseo, dolor espinal, rigidez musculoesquelética ¹² Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: disgeusia, ageusia. ¹³ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: cefalea, cefalea de tensión. ¹⁴ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: tos, tos productiva. ¹⁵ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁶ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: erupción, erupción maculopapulosa, dermatitis acneiforme, eritema, erupción generalizada, erupción papulosa, erupción pustulosa, erupción maculosa, erupción eritematosa. ¹⁷ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: hipertensión, presión arterial elevada. ¹⁸ Incluye los siguientes términos preferentes del MedDRA: hemorragia intracraneal, contusión, sangrado de las encías, equimosis, epistaxis, hemorragia digestiva alta, hemorragia hemorroidal, hemorragia digestiva, hemorragia cerebelosa, hemorragia intracraneal, hemorragia conjuntival, hemorragia vaginal. ⁹ Además, se notificó 1 (0,2 %) evento de grado 5. [#] Además, se notificaron 6 (1,3 %) eventos de grado 5.			

Alteraciones analíticas

En la siguiente tabla se muestran las variaciones respecto al inicio ocurridas durante el tratamiento en las alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Gavreto en el estudio ARROW.

Tabla 5 Variaciones ocurridas durante el tratamiento con Gavreto en las alteraciones analíticas que empeoraron con respecto al inicio en ≥ 20 % de los pacientes tratados con Gavreto en dosis de 400 mg 1 v/d en el estudio ARROW (población de análisis de la seguridad)



Alteración analítica	Gavreto 400 mg 1 v/d N = 471	
	Empeoramiento a grado 1-4 (%)	Empeoramiento a grado 3-4 (%)
Hematología		
Hemoglobina disminuida	63,7	11,5
Cifra de neutrófilos disminuida	62,4	18,7
Cifra de linfocitos disminuida	60,3	24,2
Cifra de plaquetas disminuida	29,7	4,5
Bioquímica		
Aspartato-transaminasa (AST) elevada	73,9	5,1
Calcio corregido disminuido	50,3	5,1
Alanina-transaminasa (ALT) elevada	50,3	4,7
Albúmina disminuida	40,3	0,8
Creatinina elevada	36,7	0,8
Fosfatasa alcalina elevada	33,1	1,9
Fosfato disminuido	32,7	10,6
Sodio disminuido	28,9	4,7
Bilirrubina elevada	21,0	1,5

Las alteraciones analíticas de trascendencia clínica registradas en <20 % de los pacientes que recibieron GAVRETO incluyeron el fosfato elevado (10 %).

Experiencia tras la comercialización
No procede.

Interacciones:

Los datos obtenidos in vitro indican que el pralsetinib es metabolizado principalmente por la CYP3A4 y transportado por la P-gp. En consecuencia, los inductores e inhibidores de la CYP3A4 y la P-gp pueden alterar las concentraciones plasmáticas de pralsetinib.

Efectos de otros fármacos sobre el pralsetinib

Inhibidores potentes de la CYP3A4, e inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes de la CYP3A4 combinados

La administración concomitante de itraconazol (200 mg 2 v/d en el día 1, seguido de 200 mg 1 v/d durante 13 días) con una dosis única de 200 mg de pralsetinib en el día 4 a sujetos sanos aumentó la concentración máxima (C_{máx}) del pralsetinib en un 84 % y el ABC_{0-∞} en un 251 %, en comparación con una dosis de 200 mg de pralsetinib administrado solo.

La administración concomitante de pralsetinib con un inhibidor potente de la CYP3A4 o con un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente de la CYP3A4 combinados puede elevar las concentraciones plasmáticas de pralsetinib y aumentar las reacciones adversas. Se debe evitar la administración concomitante de Gavreto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes de la CYP3A4 combinados. Si no se puede

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



evitar la administración concomitante con un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente de la CYP3A4 combinados, se debe reducir la dosis de Gavreto.

Inductores potentes de la CYP3A4

La administración concomitante de rifampicina (600 mg 1 v/d durante 16 días) con una dosis única de 400 mg de pralsetinib en el día 9 a sujetos sanos redujo la $C_{máx}$ de pralsetinib un 30 % y el $ABC_{0-\infty}$ un 68 %, en comparación con una dosis de 400 mg de pralsetinib administrado solo.

La administración concomitante de pralsetinib con un inductor potente de la CYP3A4 puede elevar las concentraciones plasmáticas de pralsetinib y reducir la eficacia del pralsetinib. Se debe evitar la administración concomitante de Gavreto con inductores potentes de la CYP3A4. Si no se puede evitar la administración concomitante, se debe aumentar la dosis de Gavreto.

Inhibidores de la P-gp

Los inhibidores de P-gp pueden reducir la secreción gastrointestinal de pralsetinib y posiblemente aumentar su concentración plasmática. No se han realizado estudios clínicos de interacciones farmacológicas.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Información general

Se requiere un método de análisis validado para seleccionar a los pacientes con fusión del gen RET (CPNM o cáncer de tiroides) o mutación del gen RET (CMT).

Posología

Las cápsulas duras de Gavreto deben tomarse con el estómago vacío. El paciente no debe comer desde por lo menos 2 horas antes y hasta por lo menos 1 hora después de la administración de Gavreto. Las cápsulas duras de Gavreto deben tragarse enteras, con un vaso de agua, y no se deben abrir ni masticar.

Adultos

La dosis recomendada de Gavreto para los adultos es de 400 mg administrados por vía oral, una vez al día (1 v/d).

Pacientes pediátricos (de 12 o más años de edad)

CMT con mutación de RET y cáncer de tiroides con fusión de RET

La dosis recomendada de Gavreto para pacientes pediátricos de 12 o más años de edad es de 400 mg administrados por vía oral, 1 v/d.

Duración del tratamiento

Se recomienda tratar a los pacientes con Gavreto hasta la progresión del cáncer o la aparición de efectos secundarios que no se resuelvan con tratamiento.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Gavreto, el paciente podrá tomarla más tarde salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Al día siguiente deberá reanudar el esquema posológico habitual de administración diaria de Gavreto.

Si el paciente vomitara después de tomar una dosis de Gavreto, deberá tomar la dosis siguiente a la hora prevista.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificación de la dosis

- Reacciones adversas

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada permanente del tratamiento con Gavreto, según la evaluación de la seguridad del paciente o la tolerabilidad que haga el médico que haya prescrito el tratamiento.

En la Tabla 1 se ofrece orientación sobre la reducción de la dosis recomendada. En la Tabla 2 se proporcionan recomendaciones sobre la modificación de la dosis para el manejo de reacciones adversas específicas. El tratamiento con Gavreto deberá retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis de 100 mg 1 v/d.

Tabla 1 Reducción de la dosis recomendada de Gavreto en caso de reacciones adversas;

Reducción de la dosis	Dosis recomendada
Primera	300 mg 1 v/d
Segunda	200 mg 1 v/d
Tercera	100 mg 1 v/d

Tabla 2 Modificación de la dosis recomendada en caso de reacciones adversas

Reacción adversa	Intensidad*	Modificaciones de la dosis
Neumonitis/Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)	Grado 1 o 2	Suspender el tratamiento con Gavreto hasta que se resuelva. Reanudar con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1. Retirar permanentemente Gavreto en caso de EPI/neumonitis recidivante.
	Grado 3 o 4	Retirar Gavreto.
Hipertensión	Grado 3	Suspender el tratamiento con Gavreto en caso de hipertensión de grado 3 que persista a pesar del tratamiento antihipertensor óptimo. Cuando la hipertensión esté controlada, reanudar el tratamiento con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1.
	Grado 4	Retirar Gavreto.
Elevación de las transaminasas hepáticas	Grado 3 o 4	Suspender el tratamiento con Gavreto y vigilar los valores de AST y ALT una vez por semana hasta que la reacción adversa se resuelva a un grado 1 o a los valores iniciales. Reanudar con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1. En caso de eventos recidivantes de grado ≥ 3 , retirar el tratamiento con Gavreto.
Eventos hemorrágicos	Grado 3 o 4	Suspender el tratamiento con Gavreto hasta que se resuelva el evento a un grado 1. Reanudar con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1. Retirar el tratamiento con GAVRETO en caso de eventos hemorrágicos potencialmente mortales o eventos hemorrágicos graves recidivantes.
Otras reacciones adversas	Grado 3 o 4	Suspender el tratamiento con Gavreto hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Reanudar con una dosis reducida, tal como se muestra en la tabla 1. Retirar permanentemente en caso de reacciones adversas de grado 4.

* Las reacciones adversas se clasifican según los Criterios comunes de terminología para eventos adversos del Instituto Nacional del Cáncer de los EE. UU. (NCI-CTCAE), versión 4.03.

- Modificación de la dosis en caso de uso con inhibidores potentes de la isoenzima 3A4 del citocromo P-450 (CYP3A4) o con inhibidores de la glicoproteína P (P-gp) e inhibidores potentes de la CYP3A4 combinados

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe evitar la administración concomitante de Gavreto con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes de la CYP3A4 combinados. Si no se puede evitar la administración concomitante con un inhibidor potente de la CYP3A4 o con un inhibidor de la P-gp y un inhibidor potente de la CYP3A4 combinados, se debe reducir la dosis de Gavreto tal como se recomienda en la tabla 3. Tras haber suspendido la administración del inhibidor potente de la CYP3A4 o del inhibidor de la P-gp y el inhibidor potente de la CYP3A4 combinados durante un periodo correspondiente a 3-5 semividas de eliminación, se podrá reanudar el tratamiento con Gavreto a la dosis que se estuviera administrando antes del tratamiento con el inhibidor.

Tabla 3 Modificación de la dosis recomendada de Gavreto en caso de administración concomitante con inhibidores potentes de la CYP3A4 o con inhibidores de la P-gp e inhibidores potentes de la CYP3A4 combinados

Dosis de Gavreto administrada	Dosis de Gavreto recomendada
400 mg por vía oral 1 v/d	200 mg por vía oral 1 v/d
300 mg por vía oral 1 v/d	200 mg por vía oral 1 v/d
200 mg por vía oral 1 v/d	100 mg por vía oral 1 v/d

- Modificación de la dosis en caso de uso con inductores potentes de la CYP3A4

Se debe evitar la administración concomitante de pralsetinib con inductores potentes de la CYP3A4. Si no se puede evitar la administración concomitante con un inductor potente de la CYP3A4, se debe aumentar la dosis de pralsetinib hasta el doble de la dosis que se esté administrando, comenzando en el día 7 de la administración de pralsetinib junto con el inductor potente de la CYP3A4. Una vez transcurridos al menos 14 días desde la retirada del inductor potente de la CYP3A4, se podrá reanudar la dosis de Gavreto que se estuviera administrando antes de iniciar el tratamiento concomitante con el inductor potente de la CYP3A4.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

CPNM: No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gavreto en pacientes pediátricos (<18 años).

Cáncer medular de tiroides (CMT) con mutación de RET y cáncer de tiroides con fusión de RET: No es necesario ajustar la dosis de Gavreto en pacientes de 12 o más años de edad. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gavreto en pacientes pediátricos menores de 12 años.

Uso en geriatría

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Gavreto en pacientes con insuficiencia renal grave. Dado que la eliminación del pralsetinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia renal terminal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Gavreto en pacientes con insuficiencia hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 CDS 1.0 de Enero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211174508
- Información para prescribir versión CDS 1.0 de Enero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211174508

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado allegue más información clínica que sustente los beneficios en las indicaciones solicitadas que permitan evaluar el impacto y establecer el balance beneficio – riesgo en las mismas, teniendo en cuenta que los estudios clínicos presentados son incipientes y la mayoría de los cuales se encuentran en curso; si bien la información presentada permite suponer la posibilidad de un beneficio se hace necesario confirmarlo con los resultados de los estudios clínicos en curso.

La Sala considera que hay limitaciones de conocimiento en relación con la eficacia debido a la ausencia de comparador en el estudio ARROW, así mismo, hay limitaciones de conocimiento en relación con los eventos adversos debido al corto tiempo de seguimiento y reducido número de pacientes; limitaciones que los estudios en curso en los que se compara pralsetinib con tratamiento estándar contribuirán a resolver.

3.1.1.11. LUMAKRAS® 120 MG

Expediente : 20210077
Radicado : 20211174765 / 20211188045
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 120 mg de Sotorasib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

LUMAKRAS® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRAS G12C que hayan recibido al menos una terapia sistémica previa.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Hepatotoxicidad

LUMAKRAS puede causar hepatotoxicidad, que puede provocar lesión hepática inducida por fármacos y hepatitis. Entre 357 pacientes que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100 [ver Reacciones adversas], se produjo hepatotoxicidad en un 1,7% (todos los grados)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y en un 1,4% (Grado 3). Un total de un 18% de los pacientes que recibieron LUMAKRAS presentaron aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)/aumento de la aspartato aminotransferasa (AST); un 6% fue de Grado 3 y un 0,6% fue de Grado 4. La mediana de tiempo hasta la primera aparición del aumento de la ALT/AST fue de 9 semanas (rango: 0,3 a 42). El aumento de la ALT/AST que generó la interrupción o reducción de la dosis se produjo en un 7% de los pacientes. Se interrumpió el uso de LUMAKRAS debido a un aumento de la ALT/AST en un 2,0% de los pacientes. Además de la interrupción o reducción de la dosis, un 5% de los pacientes recibió corticosteroides para el tratamiento de la hepatotoxicidad.

Monitoree las pruebas de función hepática (ALT, AST y bilirrubina total) antes de comenzar con el uso de LUMAKRAS, cada 3 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, luego, una vez al mes o según la indicación clínica, con análisis más frecuentes en pacientes que desarrollen aumentos de transaminasas y/o bilirrubina. Suspenda el uso, reduzca la dosis o interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS con base en la gravedad de la reacción adversa.

Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

LUMAKRAS puede provocar EPI/neumonitis, que puede ser mortal. Entre 357 pacientes que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100 [ver Reacciones adversas (6.1)], se produjo EPI/neumonitis en un 0,8% de los pacientes, todos los casos fueron de Grado 3 o 4 en el momento de la aparición, y 1 caso fue mortal. La mediana de tiempo hasta la primera aparición de la EPI/neumonitis fue de 2 semanas (rango: 2 a 18 semanas). Se interrumpió el uso de LUMAKRAS debido a EPI/neumonitis en un 0,6% de los pacientes. Monitoree a los pacientes por si aparecen o empeoran los síntomas pulmonares que indiquen una EPI/neumonitis (p. ej., disnea, tos, fiebre). Suspenda inmediatamente el uso de LUMAKRAS en los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis e interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS si no se identifican otras causas posibles de EPI/neumonitis.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de los riesgos

No existen datos disponibles sobre el uso de LUMAKRAS en mujeres embarazadas. En estudios de desarrollo embrionario realizados en ratas y conejos, sotorasib oral no provocó efectos adversos en el desarrollo o en la embriomortalidad en exposiciones de hasta 4,6 veces la exposición en seres humanos con la dosis clínica de 960 mg [ver Datos].

En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos del nacimiento importantes y aborto espontáneo en embarazos reconocidos clínicamente es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario realizado en ratas, la administración oral una vez al día de sotorasib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio como resultado toxicidad materna en el nivel de dosis de 540 mg/kg (aproximadamente 4,6 veces la exposición en seres humanos con base en el área bajo la curva [AUC, por sus siglas en inglés] en la dosis clínica de 960 mg). Sotorasib no provocó efectos adversos del desarrollo y no afectó la supervivencia embrionario en dosis de hasta 540 mg/kg.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio de desarrollo embrionario realizado en conejos, la administración oral una vez al día de sotorasib a ratas preñadas durante el periodo de organogénesis dio como resultado pesos corporales fetales más bajos y una reducción de los metacarpos osificados en fetos en el nivel de dosis de 100 mg/kg (aproximadamente 2,6 veces la exposición en seres humanos con base en el AUC en la dosis clínica de 960 mg), lo que se asoció con toxicidad materna, incluidos una disminución del aumento del peso corporal y del consumo de alimentos durante la fase de dosificación. Sotorasib no provocó efectos adversos del desarrollo y no afectó la supervivencia embrionaria en dosis de hasta 100 mg/kg.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No existen datos sobre la presencia de sotorasib o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre el niño amamantado, ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en niños amamantados, aconseje a las mujeres que suspendan la lactancia materna durante el tratamiento con LUMAKRAS y durante 1 semana después de la última dosis.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de LUMAKRAS en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

De los 357 pacientes con cualquier tipo de tumor que recibieron LUMAKRAS 960 mg por vía oral una vez al día en CodeBreaK 100, un 46% tenía 65 años y más, y un 10% tenía 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad entre los pacientes mayores y los pacientes más jóvenes.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se analizan en mayor detalle en otras secciones del etiquetado:

- Hepatotoxicidad
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variadas, las tasas de reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La población de seguridad combinada descrita en la sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES refleja la exposición a LUMAKRAS como agente único con la dosis de 960 mg por vía oral una vez al día en 357 pacientes con NSCLC y otros tumores sólidos con mutación del gen KRAS G12C inscritos en CodeBreaK 100; un 28% se expuso durante 6 meses o más y un 3% se expuso durante más de un año.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas

La seguridad de LUMAKRAS se evaluó en un subconjunto de pacientes con NSCLC metastásico o localmente avanzado con mutación del gen KRASG12C en CodeBreaK 100

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



[ver Estudios clínicos]. Los pacientes recibieron LUMAKRAS 960 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (n = 204). Entre los pacientes que recibieron LUMAKRAS, un 39% se expuso durante 6 meses o más y un 3% se expuso durante más de un año.

La mediana de edad de los pacientes que recibieron LUMAKRAS fue de 66 años (rango: 37 a 86); un 55% era de sexo femenino; un 80% era de raza blanca, un 15% era de raza asiática y un 3% era de raza negra.

Se produjeron reacciones adversas graves en un 50% de los pacientes tratados con LUMAKRAS. Las reacciones adversas graves en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron neumonía (8%), hepatotoxicidad (3,4%) y diarrea (2%). Se produjeron reacciones adversas fatales en un 3,4% de los pacientes que recibieron LUMAKRAS debido a insuficiencia respiratoria (0,8%), neumonitis (0,4%), paro cardíaco (0,4%), insuficiencia cardíaca (0,4%), úlcera gástrica (0,4%) y neumonía (0,4%).

Se produjo la interrupción permanente del uso de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 9% de los pacientes. Las reacciones adversas que dieron como resultado la interrupción permanente del uso de LUMAKRAS en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron hepatotoxicidad (4,9%).

Se produjeron interrupciones de la administración de la posología de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 34% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la administración de la posología en $\geq 2\%$ de los pacientes fueron hepatotoxicidad (11%), diarrea (8%), dolor musculoesquelético (3,9%), náuseas (2,9%) y neumonía (2,5%).

Se produjeron reducciones de la dosis de LUMAKRAS debido a una reacción adversa en un 5% de los pacientes.

Las reacciones adversas que requirieron reducciones de la dosis en $\geq 2\%$ de los pacientes incluyeron aumento de la ALT (2,9%) y aumento de la AST (2,5%).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron diarrea, dolor musculoesquelético, náuseas, fatiga, hepatotoxicidad y tos. Las anormalidades más comunes en los resultados de laboratorio ($\geq 25\%$) fueron linfocitos disminuidos, hemoglobina disminuida, aspartato aminotransferasa aumentada, alanina aminotransferasa aumentada, calcio disminuido, fosfatasa alcalina aumentada, proteínas en la orina aumentadas y sodio disminuido.

En la Tabla 3 se resumen las reacciones adversas más comunes observadas en CodeBreak 100.

Tabla 3. Reacciones adversas ($\geq 10\%$) de los pacientes con NSCLC con mutación del gen KRASG12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100*



Reacción adversa	LUMAKRAS N = 204	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	42	5
Náuseas	26	1
Vómitos	17	1,5
Estreñimiento	16	0,5
Dolor abdominal ^a	15	1,0
Trastornos hepatobiliares		
Hepatotoxicidad ^b	25	12
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos ^c	20	1,5
Disnea ^d	16	2,9
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor musculoesquelético ^e	35	8
Artralgia	12	1,0
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Fatiga ^f	26	2,0
Edema ^g	15	0
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Apetito disminuido	13	1,0

Reacción adversa	LUMAKRAS N = 204	
	Todos los grados (%)	Grado 3 a 4 (%)
Infecciones e infestaciones		
Neumonía ^h	12	7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ⁱ	12	0

* Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 5.0.

^a Dolor abdominal incluye dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen y dolor en la zona inferior del abdomen.

^b Hepatotoxicidad incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, bilirrubina en sangre elevada, lesión hepática inducida por fármacos, hepatitis, hepatotoxicidad, prueba de función hepática aumentada y transaminasa elevada.

^c Tos incluye tos, tos productiva y síndrome de tos de las vías respiratorias superiores.

^d Disnea incluye disnea y disnea de esfuerzo.

^e Dolor musculoesquelético incluye dolor de espalda, dolor óseo, dolor torácico musculoesquelético, molestia musculoesquelética, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor de cuello, dolor torácico no cardíaco y dolor en una extremidad.

^f Fatiga incluye fatiga y astenia.

^g Edema incluye edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, edema periorbitario y edema testicular.

^h Neumonía incluye neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana y neumonía estafilocócica.

ⁱ Erupción incluye dermatitis, dermatitis acneiforme, erupción, erupción maculopapular y erupción pustular.

En la Tabla 4 se resumen las reacciones adversas en los resultados de laboratorio seleccionados observadas en CodeBreak 100.

Tabla 4. Anormalidades en los resultados de laboratorio seleccionadas ($\geq 20\%$) que empeoraron respecto del valor basal en los pacientes con NSCLC con mutación del gen KRAS G12C que recibieron LUMAKRAS en CodeBreak 100



Anormalidades en los resultados de laboratorio	LUMAKRAS N = 204*	
	Grados 1 a 4 (%)	Grados 3 a 4 (%)
Química		
Aspartato aminotransferasa aumentada	39	9
Alanina aminotransferasa aumentada	38	11
Calcio disminuido	35	0
Fosfatasa alcalina aumentada	33	2,5
Proteínas en la orina aumentadas	29	3,9
Sodio disminuido	28	1,0
Albumina disminuida	22	0,5
Hematología		
Linfocitos disminuidos	48	2
Hemoglobina disminuida	43	0,5
Tiempo de tromboplastina parcial activada aumentado	23	1,5

* N = cantidad de pacientes que tenían al menos una evaluación en estudio para el parámetro de interés.

Interacciones:

Efectos de otros fármacos sobre LUMAKRAS

Agentes reductores de ácidos

La coadministración de LUMAKRAS con agentes reductores de ácidos disminuyó las concentraciones de sotorasib, lo que puede reducir la eficacia de sotorasib. Evite la coadministración de LUMAKRAS con inhibidores de la bomba de protones (PPI), antagonistas del receptor H2 y antiácido de acción local. Si no se puede evitar la coadministración con un agente reductor de ácidos, administre Lumakras® 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido de acción local.

Inductores fuertes del CYP3A4

La coadministración de LUMAKRAS con un inductor fuerte del CYP3A4 disminuyó las concentraciones de sotorasib, lo que puede reducir la eficacia de sotorasib. Evite la coadministración de LUMAKRAS con inductores fuertes del CYP3A4.

Efectos de LUMAKRAS sobre otros fármacos

Sustratos del CYP3A4

La coadministración de LUMAKRAS con un sustrato del CYP3A4 disminuyó sus concentraciones plasmáticas, lo que puede reducir la eficacia del sustrato. Evite la coadministración de LUMAKRAS con sustratos sensibles del CYP3A4, para los que los cambios mínimos en la concentración pueden generar la disfunción terapéutica del sustrato. Si no se puede evitar la coadministración, aumente la posología del sustrato del CYP3A4 sensible de acuerdo con su Información para prescribir.

Sustratos de la glucoproteína-P (P-gp)

La coadministración de LUMAKRAS con un sustrato de la P-gp (digoxina) aumentó las concentraciones plasmáticas de digoxina, lo que puede aumentar las reacciones adversas de digoxina. Evite la coadministración de LUMAKRAS con sustratos de la P-gp, para los que los cambios en la concentración mínima pueden generar toxicidades graves. Si no se puede evitar la coadministración, disminuya la posología del sustrato de la P-gp de acuerdo con su Información para prescribir.

Vía de administración: Oral

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Selección de los pacientes

Seleccione a los pacientes para el tratamiento del NSCLC metastásico o localmente avanzado con LUMAKRAS basado en la presencia de la mutación del gen KRAS G12C en muestras tumorales o plasmáticas [ver Estudios clínicos]. Si no se detecta mutación en una muestra plasmática, realizar un estudio del tejido tumoral.

Posología recomendada y administración

La posología recomendada de LUMAKRAS es 960 mg (ocho tabletas de 120 mg) por vía oral una vez al día hasta la evolución de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Tome LUMAKRAS a la misma hora cada día, con o sin alimentos [ver Farmacología clínica]. Trague las tabletas enteras. No las mastique, triture ni divida. Si omite una dosis de LUMAKRAS durante más de 6 horas, tome la próxima dosis al día siguiente según lo recetado. No tome 2 dosis al mismo tiempo para compensar una dosis omitida.

Si se presentan vómitos después de tomar LUMAKRAS, no tome una dosis adicional. Tome la siguiente dosis al día siguiente según lo recetado.

Administración a pacientes que tienen dificultad para tragar sólidos

Disperse las tabletas en 120 mL (4 onzas) de agua sin gas a temperatura ambiente, sin triturarlas. No se deben utilizar líquidos de otro tipo. Revuelva hasta que las tabletas se dispersen en trozos pequeños (las tabletas no se disolverán por completo) y beba inmediatamente o en el plazo de 2 horas. El aspecto de la mezcla puede variar entre amarillo pálido y amarillo brillante. Trague la dispersión de tabletas. No mastique los trozos de la tableta.

Enjuague el envase con 120 mL (4 onzas) de agua adicionales y beba. Si la mezcla no se consume de inmediato, revuelva la mezcla nuevamente para asegurarse de que las tabletas se dispersen.

Modificaciones de la posología en caso de reacciones adversas

Los niveles de reducción de la dosis de LUMAKRAS se resumen en la Tabla 1. Las modificaciones de la posología para reacciones adversas se proporcionan en la Tabla 2.

Si se presentan reacciones adversas, se permite un máximo de dos reducciones de la dosis. Interrumpa el uso de LUMAKRAS si los pacientes son incapaces de tolerar la dosis mínima de 240 mg una vez al día.

Tabla 1. Niveles de reducción de dosis de LUMAKRAS recomendados para las reacciones adversas

Nivel de reducción de la dosis	Dosis
Primera reducción de la dosis	480 mg (4 tabletas) una vez al día
Segunda reducción de la dosis	240 mg (2 tabletas) una vez al día

Tabla 2. Modificaciones de la posología de LUMAKRAS recomendadas en caso de reacciones adversas



Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la posología
Hepatotoxicidad [ver Advertencias y precauciones (5.1)]	ALT o AST de Grado 2 con síntomas	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a \leq Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
	AST o ALT de Grado 3 a 4	Interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS.
	AST o ALT $> 3 \times$ ULN con bilirrubina total $> 2 \times$ ULN en ausencia de causas alternativas	
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis [ver Advertencias y precauciones (5.2)]	Cualquier grado	Suspenda el uso de LUMAKRAS si se sospecha de EPI/neumonitis. Interrumpa permanentemente el uso de LUMAKRAS si se confirma una EPI/neumonitis.
Náuseas o vómitos a pesar del tratamiento de apoyo apropiado (incluida la terapia antiemética) [ver Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a \leq Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Diarrea a pesar del tratamiento de apoyo apropiado (incluida la terapia antidiarreica) [ver Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a \leq Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.
Otras reacciones adversas [ver Reacciones adversas (6.1)]	Grado 3 a 4	Suspenda el uso de LUMAKRAS hasta una recuperación a \leq Grado 1 o al valor basal. Reanude el uso de LUMAKRAS en el siguiente nivel de dosis más bajo.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ULN = límite superior de la normalidad

^a Clasificación definida según los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 5.0

Coadministración de LUMAKRAS con agentes reductores de ácidos

Evite la administración de forma simultánea de inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés) y antagonistas del receptor H2 con LUMAKRAS. Si no se puede evitar el tratamiento con un agente reductor de ácidos, tome LUMAKRAS 4 horas antes o 10 horas después de la administración de un antiácido local [ver Interacciones medicamentosas y Farmacología clínica].

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 1, agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211174765

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado allegue más información clínica que sustente los beneficios de sotorasib en la indicación “cancer de pulmón de células no pequeñas” solicitada que permita establecer el balance beneficio – riesgo en la misma, teniendo en cuenta que los estudios clínicos presentados son incipientes y la mayoría de los

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuales se encuentran en curso; si bien la información presentada permite suponer la posibilidad de un beneficio se hace necesario confirmarlo con los resultados de los estudios clínicos en curso.

La Sala considera que hay limitaciones de conocimiento en relación con la eficacia debido a la ausencia de comparador en el estudio CodeBreak 100, así mismo, hay limitaciones de conocimiento en relación con los eventos adversos debido al corto tiempo de seguimiento y reducido número de pacientes; limitaciones que los estudios en curso contribuirán a resolver.

3.1.1.12. ZEPZELCA ®

Expediente : 20210237
Radicado : 20211176496
Fecha : 01/09/2021
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 4 mg de Lurbinectedin

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado Esteril

Indicaciones:

Zepzelca está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con carcinoma microcítico de pulmón (SCLC) metastásico, con progresión de la enfermedad durante o después de quimioterapia basada en platino.

Esta indicación está aprobada bajo aprobación acelerada basado a la tasa de respuesta global y la duración de la respuesta. La continuidad para esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en uno o más estudios confirmatorios.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Mielosupresión

ZEPZELCA puede causar mielosupresión. En estudios clínicos realizados en 554 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron ZEPZELCA, neutropenia Grado 3 o 4 ocurrió en 41 % de los pacientes, con una mediana de tiempo al inicio de 15 días y una mediana de duración de 7 días. Neutropenia febril ocurrió en 7 % de los pacientes. Sepsis ocurrió en 2 % de los pacientes y fue fatal en 1 % (todos los casos ocurrieron en pacientes con tumores sólidos además de SCLC). Trombocitopenia Grado 3 o 4 ocurrieron en 10 %, con una mediana de tiempo al inicio de 10 días y una mediana de duración de 7 días. Anemia Grado 3 o 4 ocurrieron en 17 % de los pacientes.

Administrar ZEPZELCA solo a pacientes con un recuento de neutrófilos basal de 1.500 células/mm³ y un recuento de plaquetas de al menos 100.000/mm³. Monitorear los hemogramas, incluyendo recuento de neutrófilos y de plaquetas antes de cada administración. Para recuento de neutrófilos menor a 500 células/mm³ o cualquier valor menor al límite inferior de lo normal, se recomienda el uso de G-CSF. Suspender, reducir la dosis o discontinuar permanentemente ZEPZELCA basado en la severidad.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad

ZEPZELCA puede causar hepatotoxicidad. En estudios clínicos realizados en 554 pacientes con tumores sólidos avanzados que recibieron ZEPZELCA, se observaron aumentos Grado 3 de ALT y AST en 6 % y 3 % de los pacientes, respectivamente; y aumentos Grado 4 de ALT y AST se observaron en 0,4 % y 0,5 % de los pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo al inicio del aumento Grado ≥ 3 en transaminasas fue 8 días (rango: 3 a 49), con una mediana de duración de 7 días.

Monitorear con análisis de función hepática antes de iniciar ZEPZELCA, periódicamente durante el tratamiento y cuando sea clínicamente indicado. Suspender, reducir la dosis o discontinuar permanentemente ZEPZELCA basado en la severidad.

Toxicidad Embrio-fetal

Basado en datos en animales y su mecanismo de acción, ZEPZELCA puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. La administración intravenosa de una dosis única de lurbinectedina (aproximadamente 0,2 veces la dosis clínica de 3,2 mg/m²) a animales preñados durante el período de organogénesis causó 100 % de embrioletalidad en ratas. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo al feto.

Recomendar a las pacientes mujeres en edad reproductiva que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 6 meses después de la última dosis. Recomendar a los pacientes hombres con parejas mujeres en edad reproductiva que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

Resumen del riesgo

En base a datos obtenidos en animales y a su mecanismo de acción, ZEPZELCA puede causar daño al feto cuando se administra en una mujer embarazada. No hay datos disponibles para informar sobre el riesgo del uso de ZEPZELCA en mujeres embarazadas. La administración intravenosa de una dosis única de lurbinectedina (aproximadamente 0,2 veces la dosis clínica de 3,2 mg/m²) en ratas preñadas durante el período de organogénesis causó embrioletalidad.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo al feto.

Se desconoce el riesgo estimado de fondo de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto de nacimiento, pérdida u otros desenlaces adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento mayores y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es 2 a 4% y 15 a 20%, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de toxicidad reproductiva, la administración de una dosis única de 0,6 mg/m² de lurbinectedina (aproximadamente 0,2 veces de la dosis en humanos de 3,2 mg/m²) en ratas preñadas el día de gestación 10 provocó el 100 % de la pérdida post-implantación.

Lactancia

Resumen de riesgo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No hay datos sobre la presencia de lurbinectedina en la leche humana o sus efectos en el lactante o en la producción de leche.

Debido al potencial de reacciones adversas serias de ZEPZELCA en niños en lactancia, recomendar a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con ZEPZELCA y por 2 semanas después de la dosis final.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

ZEPZELCA puede causar embriofetalidad en dosis más bajas que la dosis humana de 3,2 mg/m².

Prueba de embarazo

Verificar el estado de embarazo de mujeres en edad reproductiva antes de iniciar ZEPZELCA.

Anticoncepción

Mujeres

Recomendar a las pacientes mujeres en edad reproductiva que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 6 meses después de la dosis final.

Hombres

Recomendar a los hombres con una pareja sexual mujer en edad reproductiva que utilice anticoncepción efectiva durante el tratamiento con ZEPZELCA y durante 4 meses después de la dosis final.

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

De los 105 pacientes con SCLC a los que se les administró ZEPZELCA en estudios clínicos, 37 (35%) pacientes tenían o eran mayores de 65 años de edad, mientras que 9 (9%) pacientes tenían o eran mayores de 75 años de edad. No se observó ninguna diferencia general en efectividad entre pacientes de o mayores de 65 años y pacientes más jóvenes. Hubo una mayor incidencia de reacciones adversas serias en pacientes ≥ 65 años de edad que en pacientes < 65 años de edad (49% vs. 26%, respectivamente). Las reacciones adversas serias informadas con mayor frecuencia en pacientes ≥ 65 años de edad se relacionaron con mielosupresión y consistieron de neutropenia febril (11%), neutropenia (11%), trombocitopenia (8%) y anemia (8%).

Insuficiencia hepática

El efecto de la insuficiencia hepática moderada o severa (bilirrubina total $> 1,5 \times$ ULN y cualquier AST) en la farmacocinética de lurbinectedina no se ha estudiado. No se recomienda ajuste de dosis de ZEPZELCA en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq ULN y AST $>$ ULN o bilirrubina total de 1,0- 1,5 \times ULN y cualquier AST).

Reacciones adversas:

Mielodepresión

Hepatotoxicidad

Interacciones:

Efecto de otros Fármacos en ZEPZELCA

Inhibidores potentes y moderados de CYP3A

La co-administración con un inhibidor de CYP3A potente o moderado aumenta la exposición sistémica de lurbinectedina, lo que puede aumentar la incidencia y severidad de reacciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adversas a ZEPZELCA. Evitar la co-administración de ZEPZELCA con inhibidores de CYP3A potentes o moderados. Si la co-administración de ZEPZELCA con un inhibidor moderado de CYP3A no se puede evitar, considerar reducción de la dosis de ZEPZELCA, si está clínicamente indicado.

Inductores potentes y moderados de CYP3A

La co-administración con un inductor potente de CYP3A disminuye la exposición sistémica de lurbinedina, lo que puede reducir la eficacia de ZEPZELCA. Evitar la co-administración de ZEPZELCA con inductores potentes o moderados de CYP3A.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis recomendada

La dosis recomendada de ZEPZELCA es de 3,2 mg/m² por infusión intravenosa durante 60 minutos cada 21 días hasta la evolución de la enfermedad o la toxicidad inaceptable. Iniciar tratamiento con ZEPZELCA solo si el recuento absoluto de neutrófilos (ANC) es al menos 1.500 células/mm³ y el recuento de plaquetas es al menos 100.000/mm³.

Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Las reducciones de dosis recomendada por reacciones adversas se detallan en la Tabla 1. Discontinuar ZEPZELCA de manera permanente en pacientes que no pueden tolerar 2 mg/m² o que requieren un retraso de dosis mayor a dos semanas.

Tabla 1: Reducción de la dosis de ZEPZELCA por reacciones adversas

Reducción de la dosis	Dosis total
Primera	2,6 mg/m ² cada 21 días
Segunda	2 mg/m ² cada 21 días

Las modificaciones de ZEPZELCA por reacciones adversas se presentan en la tabla 2.

Tabla 2: Modificaciones de la dosis de ZEPZELCA por reacciones adversas



Reacción adversa	Gravedad ^a	Modificación de la dosis
Neutropenia ^b	Grado 4 o cualquier grado de neutropenia febril	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 Reanudar la administración de ZEPZELCA con la dosis reducida
	Grado 3 con hemorragia o	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de ZEPZELCA hasta que las plaquetas sean $\geq 100.000/mm^3$ Reanudar la administración de ZEPZELCA con la dosis reducida
Hepatotoxicidad	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 Reanudar la administración de ZEPZELCA con la misma dosis
	Grado ≥ 3	<ul style="list-style-type: none"> Suspender la administración de ZEPZELCA hasta que el grado sea ≤ 1 Reanudar la administración de ZEPZELCA con la dosis reducida

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión ZEP_LUR_4mg_PI_COL_USPI06/2020_Jun2021.001 allegado mediante radicado No. 20211176496
- Información para prescribir versión ZEP_LUR_4mg_PI_COL_USPI06/2020_Jun2021.001 allegado mediante radicado No. 20211176496

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora solicita al interesado allegue más información clínica que sustente los beneficios de lurbinectedin en la indicación “carcinoma microcítico de pulmón (SCLC) metastásico” solicitada que permita establecer el balance beneficio – riesgo en la misma, teniendo en cuenta que los estudios clínicos presentados son incipientes y no permiten establecer una diferencia significativa en cuanto a respuesta terapéutica frente a otros tratamientos disponibles. En el estudio ATLANTIS en el que se comparó la asociación de lurbinectedin/doxorubicina versus topotecan o ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina no se encontró un efecto benéfico en sobrevida global ni en la mediana del tiempo de progresión, ni en tasa de respuesta global.

La Sala considera que hay limitaciones de conocimiento en relación con la eficacia debido a la ausencia de comparador en el estudio PM1183-B-005-14; así mismo, hay limitaciones de conocimiento en relación con los eventos adversos debido al corto tiempo de seguimiento y reducido número de pacientes; limitaciones que los estudios en curso podrían ayudar a resolver.

3.1.1.13. CIBINQO® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20211351
Radicado : 20211188490
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinofosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.

b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.

c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.

d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.

e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina <8 g/dL.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211188490
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211188490

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.14. CIBINQO® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20211353
Radicado : 20211188496
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 103/mm^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 103/mm^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 103/mm^3$, RAL $<0,5 \times 103/mm^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 103/mm^3$ o con un valor de hemoglobina <8 g/dL. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinofosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.

b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.

c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.

d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.

e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina <8 g/dL.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211188496
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211188496

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.15. CIBINQO® 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20211356
Radicado : 20211188500
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinofosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.

b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.

c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.

d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.

e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina <8 g/dL.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211188500
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211188500

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.16. CIBINQO® 50 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210314
Radicado : 20211177614
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinofosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
 b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
 c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
 d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.
 e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina <8 g/dL.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211177614
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211177614

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.17. CIBINQO® 100 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210286
Radicado : 20211177171
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- con infecciones crónicas o recurrentes
- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 103/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 103/\text{mm}^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 103/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 103/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 103/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinofosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
 b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
 c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
 d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.
 e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina <8 g/dL.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211177171
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211177171

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.18. CIBINQO® 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20210312
Radicado : 20211177578
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Abrocitinib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

CIBINQO® está indicado en el tratamiento de la dermatitis atópica, de moderada a severa, en adultos y adolescentes de 12 años y mayores que son candidatos para un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Infecciones sistémicas serias activas, incluida la tuberculosis (TB)
- Deterioro hepático severo
- Embarazo y lactancia

Precauciones y advertencias:

Infecciones serias

Se han informado infecciones serias en pacientes que reciben CIBINQO®. Las infecciones serias más frecuentes, en los estudios clínicos, fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con infección sistémica seria y activa.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento antes de iniciar el tratamiento con CIBINQO® en pacientes:

- con infecciones crónicas o recurrentes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- que han sido expuestos a TB
- con antecedentes de infecciones serias u oportunistas
- que residen en áreas de TB endémica o micosis endémicas, o bien que han viajado a estas regiones; o
- con afecciones subyacentes que puedan predisponerlos a infección.

Se debe monitorear estrechamente a los pacientes con el fin de determinar el desarrollo de signos y síntomas de infección durante y después del tratamiento con abrocitinib. Un paciente que desarrolla una nueva infección durante el tratamiento se debe someter a evaluación diagnóstica inmediata y completa, y se debe iniciar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se debe monitorear cuidadosamente al paciente y se debe interrumpir temporalmente la terapia con CIBINQO® si el paciente no responde al tratamiento estándar.

Tuberculosis

Se debe examinar a los pacientes para detectar TB antes de comenzar el tratamiento y se debe considerar tamizaje anual de TB en pacientes de áreas altamente endémicas. No se debe administrar abrocitinib a pacientes con TB activa. En el caso de pacientes con un nuevo diagnóstico de TB latente o TB latente no tratada anteriormente, se debe iniciar tratamiento preventivo para la TB latente antes de iniciar tratamiento con CIBINQO®.

Reactivación viral

En estudios clínicos, se informó reactivación viral, incluida la reactivación del virus del herpes (p. ej., herpes zóster, herpes simple).

La tasa de infecciones por herpes zóster fue mayor en pacientes de 65 años de edad y mayores y en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial. Si un paciente desarrolla herpes zóster, se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que el episodio se resuelva.

La detección de hepatitis viral se debe realizar según los lineamientos clínicos antes de comenzar el tratamiento y durante el tratamiento con CIBINQO®. Se excluyó de los estudios clínicos a los pacientes con evidencia de infección activa por hepatitis B o hepatitis C (PCR positiva para hepatitis C). Los pacientes que fueron negativos para el antígeno de superficie de la hepatitis B, positivos para el anticuerpo central de la hepatitis B y positivos para el anticuerpo de superficie de la hepatitis B tuvieron resultados positivos para el ADN del virus de la hepatitis B (VHB). Se excluyó a los pacientes que tenían ADN del VHB por encima del límite inferior de cuantificación (LLQ, por sus siglas en inglés). Los pacientes con ADN del VHB negativo o por debajo del LLQ podían iniciar el tratamiento; a dichos pacientes se les monitoreaba el ADN del VHB. Si se detecta ADN del VHB, se debe consultar a hepatólogo.

Vacunación

No se dispone de datos sobre la respuesta a la vacunación en pacientes que reciben CIBINQO®. Se debe evitar la administración de vacunas vivas atenuadas durante o inmediatamente antes del tratamiento. Antes de iniciar el tratamiento con este medicamento, se recomienda que los pacientes estén al día con todas las inmunizaciones, incluida la vacunación preventiva contra el herpes zóster, de acuerdo con los lineamientos actuales de inmunización.

Eventos trombóticos venosos, incluyendo embolia pulmonar

Se han informado eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y embolia pulmonar (EP) en pacientes que reciben abrocitinib.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO® se debe administrar con precaución en pacientes con alto riesgo de TVP/EP. Los factores de riesgo a considerar para determinar el riesgo de TVP/EP del paciente incluyen: edad avanzada, obesidad, un historial médico de TVP/EP, trastorno protrombótico, consumo de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal, pacientes sometidos a una cirugía importante o con inmovilización prolongada. Si se presentan características clínicas de TVP/EP, se debe interrumpir el tratamiento y evaluar a los pacientes de inmediato, e instaurar el tratamiento adecuado.

Neoplasia maligna (incluidos cánceres de piel no melanoma)

Se observaron neoplasias, incluido el cáncer de piel no melanoma (NMSC, por sus siglas en inglés), en estudios clínicos con abrocitinib. Los datos clínicos no son suficientes para evaluar la posible relación entre la exposición a abrocitinib y el desarrollo de neoplasias. Evaluaciones de seguridad a largo plazo se encuentran en curso.

Se deben considerar los riesgos y beneficios del tratamiento con CIBINQO® antes de iniciarlo en pacientes con neoplasia conocida distinta a un NMSC o cáncer de cuello uterino in situ tratado satisfactoriamente o cuando se considere continuar con el tratamiento con CIBINQO® en pacientes que desarrollen una neoplasia maligna. Se recomienda examen periódico de la piel en los pacientes con mayor riesgo de sufrir cáncer de piel.

Alteraciones hematológicas

Se observó recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y recuento de plaquetas $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmadas en menos del 0,5% de los pacientes de los estudios clínicos. No se debe iniciar tratamiento con CIBINQO® en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o con un valor de hemoglobina $<8 \text{ g/dL}$. Se debe monitorear el hemograma completo 4 semanas después del inicio del tratamiento y posteriormente de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente (consulte la Tabla 1).

Lípidos

Se informó aumento, dependiente de la dosis, en los parámetros de lípidos en sangre en pacientes tratados con abrocitinib en comparación con placebo. Los parámetros lipídicos se deben evaluar aproximadamente 4 semanas después del inicio del tratamiento con CIBINQO® y, a partir de entonces, de acuerdo con el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha determinado el efecto del aumento en el parámetro lipídico sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Los pacientes con parámetros lipídicos anormales deben monitorearse y controlarse más rigurosamente de acuerdo con los lineamientos clínicos, debido al riesgo cardiovascular asociado con hiperlipidemia.

Monitoreo de Laboratorio

Tabla 1. Guía de Monitoreo y Medición de Laboratorio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medición de Laboratorio	Guía de Monitoreo	Acción
Hemograma, incluido Recuento de Plaquetas, Recuento Absoluto de Linfocitos (RAL), Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN) y Hemoglobina (Hb)	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante de acuerdo con el manejo terapéutico de rutina del paciente.	Plaquetas: se debe interrumpir el tratamiento si el recuento de plaqueta es $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$.
		RAL: se debe interrumpir el tratamiento si RAL es $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar una vez que RAL vuelva por encima de este valor. Se debe interrumpir el tratamiento si se confirma.
		RAN: se debe interrumpir el tratamiento si RAN es $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ y se puede reanudar cuando el RAN vuelva por encima de este valor.
		Hb: se debe interrumpir el tratamiento si la Hb es $<8 \text{ g/dL}$ y se puede reanudar cuando la Hb vuelva a estar por encima de este valor.
Parámetros lipídicos	Antes del inicio del tratamiento, 4 semanas después del inicio y de ahí en adelante, de acuerdo con las directrices clínicas en hiperlipidemia.	Los pacientes deben monitorearse de acuerdo con los lineamientos clínicos en hiperlipidemia.

Adultos mayores

Se inscribió un total de 145 pacientes de ≥ 65 años de edad en los estudios de CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en pacientes adultos mayores fue similar al de la población adulta, con las siguientes excepciones: una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad interrumpieron los estudios clínicos y tuvieron más probabilidad de presentar eventos adversos serios en comparación con los más jóvenes; los pacientes de ≥ 65 años eran más propensos a desarrollar valores bajos de plaquetas y RAL; la tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años fue mayor que en los pacientes más jóvenes. Son limitados los datos en pacientes mayores de 75 años de edad.

Información sobre excipientes

Lactosa

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, insuficiencia de lactasa total o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta, es decir, es prácticamente “libre de sodio”.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva

Se recomienda a las mujeres con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y durante 1 mes después de la dosis final de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®. Se debe alentar la planificación y prevención del embarazo en las pacientes con potencial reproductivo.

Embarazo

No existen datos, o existen datos limitados, sobre la administración del abrocitinib en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Se ha demostrado que abrocitinib causa variaciones esqueléticas en los fetos de ratas y conejas preñadas y afecta el parto y el desarrollo peri/posnatal en las ratas. CIBINQO® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de abrocitinib en la leche materna humana, sobre los efectos en los lactantes ni sobre los efectos en la producción de leche. Abrocitinib se secretó en la leche de ratas en período de lactancia. No se puede excluir riesgo para los recién nacidos/lactantes. CIBINQO® está contraindicado durante la lactancia.

Fertilidad

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la administración oral de CIBINQO® puede tener como resultado reducción temporal de la fertilidad en los sujetos de sexo femenino con potencial reproductivo. Los efectos sobre la fertilidad de ratas hembra eran reversibles 1 mes después del cese de la administración oral de abrocitinib.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y operar maquinaria

CIBINQO® tiene una influencia insignificante o nula sobre la capacidad para conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, en $\geq 2\%$ de los pacientes tratados con CIBINQO® 200 mg, en estudios controlados con placebo son náusea (15,1%), dolor de cabeza (7,9%), acné (4,8%), herpes simple (4,2%), aumento de la creatinofosfocinasa en sangre (3,8%), vómito (3,5%), mareo (3,4%) y dolor en el epigastrio (2,2%). Las reacciones adversas serias más frecuentes son las infecciones (0,3%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Se trató un total de 3128 pacientes con CIBINQO® en estudios clínicos en dermatitis atópica, lo que representa 2089 pacientes-año de exposición. Hubo 994 pacientes con al menos 48 semanas de exposición. Se integraron cinco estudios controlados con placebo (703 pacientes con 100 mg una vez al día, 684 pacientes con 200 mg una vez al día y 438 pacientes con placebo) para evaluar la seguridad de CIBINQO® en comparación con placebo durante un máximo de 16 semanas.

En la Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos en dermatitis atópica, clasificados por órganos, sistemas y frecuencia, utilizando las siguientes categorías: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2. Reacciones Adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy común	Común	Poco común
Infecciones e infestaciones		Herpes simplex ^a Herpes zóster ^b	Neumonía
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia Linfopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hiperlipidemia ^c
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea Mareo	
Trastornos vasculares			Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar. ^d
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Vómito Epigastralgia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Acné	
Pruebas complementarias		Aumento de creatinfosfoquinasa > 5 × ULN ^e	

- a. Herpes simple incluye herpes oral, herpes simple oftálmico, herpes genital y dermatitis por herpes.
 b. Herpes zóster incluye herpes zóster oftálmico.
 c. Hiperlipidemia incluye dislipidemia e hipercolesterolemia.
 d. Trombosis venosa incluye trombosis venosa profunda.
 e. Incluye los cambios detectados durante el monitoreo de laboratorio (consulte el texto a continuación).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, se informaron infecciones en el 27,4% de los pacientes tratados con placebo y en el 34,9% y el 34,8% de los pacientes tratados con CIBINQO® 100 mg y 200 mg, respectivamente. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas. El porcentaje de pacientes que informaron reacciones adversas al medicamento relacionadas con infecciones, en los grupos con 200 mg y 100 mg, en comparación con placebo fueron: herpes simple (4,2% y 2,8% frente a 1,4%), herpes zóster (1,2% y 0,6% frente a 0%), neumonía (0,1% y 0,1% frente a 0%).

El herpes simple fue más frecuente en pacientes con antecedentes de herpes simple o eccema herpético. La mayoría de los eventos de herpes zóster involucraron un solo dermatoma y no fueron serios. Todas las infecciones oportunistas fueron casos de herpes zóster cutáneo multidermatómico (0,6%), la mayoría de los cuales no fueron serios. La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes de ≥ 65 años de edad (7,40 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes de entre 18 y menos de 65 años (3,44 por cada 100 pacientes-año) y menos de 18 años de edad (2,12 por cada 100 pacientes-año). La tasa de incidencia de herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica severa en el período inicial (4,93 por cada 100 pacientes-año) fue mayor que la de pacientes con dermatitis atópica moderada en el período inicial (2,49 por cada 100 pacientes-año).

En estudios controlados con placebo, durante máximo 16 semanas, la tasa de infecciones serias fue de 1,81 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con placebo, de 3,32 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 100 mg y de 1,12 por cada 100 pacientes-año en pacientes tratados con 200 mg. Entre todos los pacientes tratados con

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de infecciones serias fue de 2,65 por cada 100 pacientes-año en los tratados con 100 mg y de 2,33 por cada 100 pacientes-año en lo que recibieron 200 mg. Las infecciones serias informadas con mayor frecuencia fueron herpes simple, herpes zóster y neumonía.

Eventos trombóticos venosos, incluida la embolia pulmonar

En todos los pacientes tratados con CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, la tasa de EP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año para 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año para 100 mg. La tasa de TVP fue de 0,23 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 200 mg y de 0 por cada 100 pacientes-año en el grupo con 100 mg.

Trombocitopenia

En estudios controlados con placebo, por hasta 16 semanas, el tratamiento se asoció con disminución dosis-dependiente en el recuento de plaquetas. Los efectos máximos sobre las plaquetas se observaron en el plazo de 4 semanas, después de lo cual el recuento de plaquetas volvió al valor inicial a pesar que se continuó con el tratamiento. Se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes expuestos a 200 mg y en 0 pacientes tratados con 100 mg o placebo. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluido el estudio de extensión a largo plazo, se informaron recuentos confirmados de plaquetas de $<50 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,1% de los pacientes tratados con 200 mg, los cuales se presentaron en la semana 4. Una mayor proporción de pacientes de ≥ 65 años de edad desarrolló un nadir en el recuento de plaquetas $<75 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Linfopenia

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se produjo un RAL confirmado de $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0% de los pacientes tratados con 100 mg o placebo. Ambos casos ocurrieron en las primeras 4 semanas de exposición. Entre todos los pacientes expuestos a CIBINQO®, incluida la extensión a largo plazo, se informó RAL $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$ confirmado en el 0,3% de los pacientes tratados con 200 mg y en el 0,1% de los pacientes tratados con 100 mg, de los cuales todos tenían ≥ 65 años de edad.

Aumentos en los lípidos

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, hubo un aumento dosis-dependiente en el colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-c), el colesterol total y el colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDLc) en comparación con placebo en la semana 4, el cual se mantuvo elevado hasta la visita final en el período de tratamiento. No hubo cambios significativos en la proporción LDL/HDL en los pacientes tratados con abrocitinib en comparación con los pacientes tratados con placebo. Ocurrieron eventos relacionados con hiperlipidemia en el 0,4% de los pacientes expuestos a CIBINQO® 100 mg, en el 0,6% de los pacientes expuestos a 200 mg y en el 0% de los pacientes con placebo.

Aumentos en la creatin-fosfoquinasa (CPK)

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, ocurrió aumento significativo en los valores de CPK ($>5 \times \text{UNL}$) en el 1,8% de los pacientes tratados con placebo, en el 1,8% de los pacientes tratados con 100 mg y en el 3,8% de los pacientes tratados con 200 mg de CIBINQO®. La mayoría de los aumentos fueron transitorios y ninguno provocó interrupción del tratamiento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náusea

En estudios controlados con placebo, durante un máximo de 16 semanas, se informó náusea en el 1,8% de los pacientes con placebo y en el 6,3% y 15,1% de los pacientes tratados con 100 mg y 200 mg, respectivamente. Se interrumpió el tratamiento debido a la náusea en el 0,4% de los pacientes tratados con CIBINQO®. En los pacientes con náusea, el 63,5% presentó aparición de la náusea en la primera semana de tratamiento. La mediana de duración de la náusea correspondió a 15 días. La mayoría de estos casos eran de severidad leve a moderada.

Población pediátrica

Se inscribió un total de 635 adolescentes (de 12 a menos de 18 años de edad) en los estudios de dermatitis atópica con CIBINQO®. El perfil de seguridad observado en los adolescentes, en los estudios clínicos fue similar al de la población adulta.

Informe de sospecha de reacciones adversas

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización de uso de medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacciones adversas a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia del INVIMA.

Interacciones:

Potencial que otros medicamentos afecten la farmacocinética del abrocitinib

Abrocitinib se metaboliza predominantemente a través de las enzimas CYP2C19 y CYP2C9, y en menor medida a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2B6, y sus metabolitos activos se excretan por vía renal y son sustratos del transportador de aniones orgánicos 3 (OAT3). Por tanto, la exposición a abrocitinib y/o sus metabolitos activos puede verse afectada por medicamentos que inhiben o inducen fuertemente el CYP2C19 o el CYP2C9 o que inhiben el transportador OAT3.

Administración simultánea con inhibidores del CYP2C19/CYP2C9

Cuando CIBINQO® 100 mg se administró simultáneamente con fluvoxamina (inhibidor potente del CYP2C19 e inhibidor moderado CYP3A) o fluconazol (inhibidor potente del CYP2C19, moderado del CYP2C9 e inhibidor del CYP3A), el grado de exposición del componente activo del abrocitinib aumentó 91% y 155%, respectivamente, en comparación con su administración por sí solo.

Administración simultánea con inductores del CYP2C19/CYP2C9

La administración de CIBINQO® de 200 mg después de dosis múltiples con rifampicina (inductor potente de las enzimas CYP), provocó reducción de la exposición del componente activo de abrocitinib en aproximadamente 56%.

Administración simultánea con inhibidores del OAT3

Cuando CIBINQO® 200 mg se administró simultáneamente con probenecid (inhibidor del OAT3), la exposición del componente activo de abrocitinib aumentó aproximadamente 66%. Esto no es clínicamente significativo y no es necesario ajustar la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Potencial de CIBINQO® de afectar la farmacocinética de otros medicamentos

No se observaron efectos clínicamente significativos de CIBINQO® en estudios de interacción farmacológica con anticonceptivos orales (p. ej., etinilestradiol/levonorgestrel). In vitro, abrocitinib es inhibidor de la glucoproteína P (P-gp). La administración simultánea de dabigatrán etexilato (sustrato de P-gp), con una dosis única de CIBINQO® 200 mg, aumentó el ABCinf y la C_{máx} de dabigatrán aproximadamente 53% y 40%, respectivamente comparada con la administración sola. No se ha evaluado el efecto de abrocitinib sobre la farmacocinética de digoxina, un sustrato de la P-gp con un índice terapéutico estrecho. Se debe tener precaución ya que los niveles de digoxina pueden aumentar.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la dermatitis atópica.

Posología

El tratamiento con CIBINQO® se recomienda en 200 mg o 100 mg una vez al día. En la mayoría de pacientes, la dosis inicial recomendada es de 200 mg. Se recomienda una dosis de 100 mg una vez al día en pacientes ≥ 65 años. Para otros pacientes que puedan beneficiarse con una dosis inicial de 100 mg. La dosis diaria máxima es de 200 mg.

Durante el tratamiento, se puede disminuir o aumentar la dosis según la tolerabilidad y la eficacia. En pacientes que han recibido anteriormente tratamientos sistémicos para la dermatitis atópica o con compromiso de gran área de superficie corporal (ASC) ($>50\%$), es más probable que la disminución de la dosis de 200 mg a 100 mg una vez al día cause exacerbación de la enfermedad.

CIBINQO® se puede utilizar con o sin tratamientos tópicos medicados para la dermatitis atópica.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que no presenten evidencia de beneficio terapéutico después de 24 semanas.

Inicio del tratamiento

No se debe iniciar tratamiento en pacientes con recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de linfocitos (RAL) $<0,5 \times 10^3/\text{mm}^3$, recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $<1 \times 10^3/\text{mm}^3$ o que tengan un valor de hemoglobina <8 g/dL.

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis, se debe aconsejar que tome la dosis lo antes posible a menos que falten menos de 12 horas para la siguiente dosis, en cuyo caso el paciente no debe tomar la dosis omitida. A partir de entonces, se debe reanudar la dosificación en el horario habitual programado.

Interrupción de la dosis

Si el paciente desarrolla una infección seria, sepsis o infección oportunista, se debe considerar la interrupción de la dosis hasta que se controle la infección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es posible que se deba interrumpir la dosificación para tratar alteraciones en los resultados de laboratorio, según se describe en la Tabla 1.

Interacciones

En pacientes que reciben inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP) 2C19 (p. ej., fluvoxamina, fluconazol, fluoxetina y ticlopidina), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se recomienda la administración concomitante de CIBINQO® con inductores moderados o fuertes de las enzimas CYP2C19/CYP2C9 (p. ej., rifampicina, apalutamida, efavirenz, enzalutamida, fenitoína).

Poblaciones Especiales

Deterioro renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro renal leve, es decir, una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) entre 60 y <90 mL/min.

En pacientes con deterioro renal moderado (TFGe 30 a <60 mL/min) o severo (TFGe <30 mL/min), la dosis recomendada de CIBINQO® se debe reducir a la mitad a 100 mg o 50 mg una vez al día.

No se han realizado estudios con CIBINQO® en pacientes con enfermedad renal en estado terminal (ERFT) en terapia de reemplazo renal.

Deterioro hepático

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child Pugh A) o moderado (Child Pugh B). CIBINQO® no se debe administrar en pacientes con deterioro hepático severo (Child Pugh C).

Adultos mayores

Se deben considerar los riesgos y beneficios de la dosis recomendada en pacientes ≥65 años de edad.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de CIBINQO® en niños menores de 12 años de edad. No existen datos disponibles.

Método de administración

Este medicamento se debe administrar por vía oral una vez al día con o sin alimentos, a la misma hora aproximadamente.

En pacientes que presentan náusea, tomar CIBINQO® con alimentos puede reducir la náusea.

Las tabletas se deben tragar enteras con agua y no se deben dividir, triturar ni masticar debido a que estos métodos no se han estudiado en los ensayos clínicos.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegado mediante radicado No. 20211177578
- Información para prescribir versión EU SmPC_14Abr2021_v2 allegada mediante radicado No. 20211177578

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.19. ISTURISA® 1 mg

Expediente: 20194275
Radicado: 20201239730 / 20211203463
Fecha: 05/10/2021
Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición:
Cada comprimido recubierto contiene Oscilodrost 1mg

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:
Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrost ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrost. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrost.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término "insuficiencia suprarrenal" incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia "muy frecuente" en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardiaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4)

cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la Cmax de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La Cmax de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales

Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021010238 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.1.1.11 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201239730
- Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201239730

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.20. ISTURISA® 5 mg

Expediente: 20194528
Radicado: 20201243505 / 20211138627 / 20211190571
Fecha: 20/09/2021
Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 5 mg de Oscilodrostat

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento. Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Síncope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término "insuficiencia suprarrenal" incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia "muy frecuente" en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardíaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4)

cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la Cmax de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La Cmax de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales

Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día. La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006829 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.1.1.10 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201243505
- Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201243505

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.21. ISTURISA® 10 mg

Expediente: 20194436

Radicado: 20201242264 / 20211138671 / 20211190559

Fecha: 20/09/2021

Interesado: Recordati Rare Diseases S.A.S.

Composición: Cada comprimido recubierto contiene 10 mg de Oscilodrostat

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película

Indicaciones:

Isturisa está indicado para el tratamiento del síndrome de Cushing endógeno en adultos

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Hipocortisolismo

La inhibición de la síntesis de cortisol por osilodrostat ha provocado acontecimientos relacionados con hipocortisolismo como el síndrome de retirada de cortisol (disminución sintomática de los niveles de cortisol, pero mantenidos por encima del límite inferior de la normalidad) y la insuficiencia suprarrenal (niveles de cortisol por debajo del intervalo normal).

Se deben controlar los niveles de cortisol a intervalos regulares, puesto que los acontecimientos relacionados con hipocortisolismo pueden aparecer en cualquier momento durante el tratamiento. Se recomienda un control adicional especialmente en las situaciones de aumento de demanda de cortisol, tales como estrés físico o psicológico, o durante cambios en la medicación concomitante que puedan afectar la exposición a osilodrostat. Se recomienda utilizar métodos de laboratorio que no presenten reactividad cruzada significativa con precursores de cortisol como 11-desoxicortisol, que puede aumentar durante el tratamiento con osilodrostat.

Se debe advertir a los pacientes acerca de los signos y síntomas asociados con hipocortisolismo (p.ej. náuseas, vómitos, fatiga, dolor abdominal, pérdida de apetito y mareo).

En los pacientes sintomáticos se debe controlar la hipotensión, hiponatremia, hiperpotasemia y/o hipoglucemia. Si se sospecha de hipocortisolismo, se deben medir los niveles de cortisol, y se debe considerar una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal de osilodrostat. En caso necesario, se debe iniciar la sustitución con corticosteroides. Se puede reiniciar el tratamiento con Isturisa a dosis más bajas después de la resolución de los síntomas, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides.

Prolongación de QTc

En un estudio de QT, osilodrostat se asoció con una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis (aumento de QTcF medio máximo estimado en +5.3 ms a la dosis más alta recomendada de 30 mg) que puede causar arritmias cardíacas. En los ensayos clínicos se han notificado reacciones adversas de prolongación del intervalo QT y hallazgos en el ECG clínicamente relevantes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe realizar un ECG antes de iniciar el tratamiento con Isturisa, después de una semana del inicio del tratamiento, y posteriormente según esté clínicamente indicado. Si el intervalo QTc excede 480 ms antes de o durante el tratamiento, se recomienda una consulta a un cardiólogo. Se puede necesitar una reducción temporal de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Antes de administrar Isturisa se debe corregir cualquier hipopotasemia, hipocalcemia o hipomagnesemia y se deben controlar los niveles de electrolitos periódicamente durante el tratamiento.

Isturisa se debe utilizar con precaución y se debe valorar cuidadosamente el beneficio-riesgo en pacientes con factores de riesgo de prolongación de QT tales como:

- síndrome de QT prolongado congénito,
- enfermedad cardiovascular relevante (incluyendo insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio reciente, angina inestable, taquicardia ventricular sostenida, bloqueo cardíaco avanzado y bradiarritmias clínicamente significativas), y
- medicamentos concomitantes que se sabe que prolongan el intervalo QT.

Si se utiliza Isturisa en pacientes con estos factores de riesgo, se recomienda un control más frecuente del ECG.

Crecimiento tumoral corticotrófico

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con osilodrostat en pacientes que desarrollan invasividad tumoral corticotrófica durante el tratamiento confirmada por RM.

Uso concomitante con inhibidores e inductores enzimáticos potentes.

Se recomienda precaución y un control más estricto cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben o inducen de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat, ya que puede afectar a la exposición de osilodrostat y puede constituir un riesgo de reacciones adversas (debido a la capacidad de aumentar la exposición) o de eficacia disminuida (debido a la capacidad de reducir la exposición).

Mujeres en edad fértil

Isturisa puede causar daño fetal. En mujeres en edad fértil se debe verificar la ausencia de embarazo antes de iniciar el tratamiento de Isturisa, y se debe advertir a estas pacientes sobre un posible riesgo para el feto y de la necesidad de utilizar una anticoncepción efectiva durante el tratamiento y durante al menos una semana después de interrumpir el tratamiento

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas en el ensayo pivotal de fase III con osilodrostat fueron insuficiencia suprarrenal (51%), fatiga (44%), edema (21%), vómitos (22%), náuseas (42%) y cefalea (34%).

La reacción adversa más grave asociada con el uso de osilodrostat es la insuficiencia suprarrenal

Tabla de reacciones adversas

Se detallan las reacciones adversas (Tabla 1) de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada clase de sistema orgánico, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, con la reacción más frecuente primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Término preferido*
Trastornos endocrinos	Muy frecuentes	Insuficiencia suprarrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipopotasemia, disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Mareo, cefalea
	Frecuentes	Sincope
Trastornos cardíacos	Frecuentes	Taquicardia
Trastornos vasculares	Muy frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Erupción
	Frecuentes	Hirsutismo**, acné**
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Fatiga, edema
	Frecuentes	Malestar
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Aumento de testosterona en sangre**, aumento de corticotropina en sangre
	Frecuentes	Prolongación de QT en el electrocardiograma, aumento de transaminasas
* Algunos términos indican un término agrupado de dos o más términos preferidos de MedDRA que se han considerado clínicamente similares. El término "insuficiencia suprarrenal" incluye los términos de deficiencia glucocorticoide, insuficiencia adrenocortical aguda, síndrome de retirada esteroide, disminución del cortisol libre en orina, disminución de cortisol.		
** Frecuencia "muy frecuente" en pacientes mujeres.		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La inhibición de CYP11B1 por osilodrostat se asocia con la acumulación del precursor esteroide adrenal y aumentos de testosterona. En un ensayo clínico con osilodrostat, los niveles de testosterona medios en pacientes femeninas aumentaron desde normal alto al inicio a por encima del límite superior de la normalidad. Los aumentos se revirtieron con la interrupción del tratamiento. El aumento de testosterona se asoció con casos de hirsutismo leve a moderado o acné en un subgrupo de pacientes.

Se observaron valores de ACTH por encima de 10 veces el límite superior de la normalidad en algunos pacientes con enfermedad de Cushing tratados con osilodrostat en los ensayos clínicos y se pueden asociar con valores de cortisol por debajo de límite inferior de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas posibles

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La administración conjunta de osilodrostat con otros tratamientos que se sabe que afectan al intervalo QT puede producir una prolongación de QT en pacientes con alteraciones conocidas del ritmo cardíaco. Se debe considerar un periodo de lavado cuando se cambia del tratamiento con otros productos que se sabe que afectan el intervalo QT tales como pasireotida o ketoconazol.

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de osilodrostat

La posibilidad de interacciones clínicas fármaco-fármaco (DDI) con medicamentos administrados de forma concomitante que inhiben transportadores o un enzima individual CYP o UGT es baja.

Inhibidores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inhiben de forma potente múltiples enzimas durante el tratamiento con osilodrostat.

Inductores enzimáticos potentes

Se recomienda precaución cuando se introducen o se interrumpe el tratamiento con medicaciones concomitantes que inducen de forma potente múltiples enzimas (por ejemplo, rifampicina) durante el tratamiento con osilodrostat.

Efectos de osilodrostat sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Puesto que osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 pueden inhibir y/o inducir enzimas y transportadores múltiples, se recomienda precaución al administrar osilodrostat concomitantemente con sustratos sensibles de enzimas o transportadores de estrecho margen terapéutico. Los datos disponibles de interacción se resumen a continuación.

Ensayos clínicos

En un ensayo en voluntarios sanos (n=20) utilizando una dosis única de 50 mg de osilodrostat y una mezcla de fármacos intravenosos, se comprobó que osilodrostat era un inhibidor leve de CYP2D6 y CYP3A4/5, un inhibidor de leve a moderado de CYP2C19 y un inhibidor moderado de CYP1A2.

- CYP2D6: el cociente de la media geométrica del AUC para dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP3A4: el cociente de la media geométrica del AUC para midazolam (sustrato de CYP3A4) cuando se administra junto con osilodrostat es 1,5 respecto a cuando se administra solo.

- CYP2C19: el cociente de la media geométrica del AUC para omeprazol (sustrato de CYP2C19) cuando se administra con osilodrostat es 1,9 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inhibición tiempo dependiente por lo que el efecto tras dosis

repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP2C19.

- CYP1A2: el cociente de la media geométrica del AUC para cafeína (sustrato de CYP1A2) cuando se administra con osilodrostat es 2,5 respecto a cuando se administra solo. Sin embargo, se ha observado in vitro una inducción del CYP1A2 por lo que el efecto tras dosis repetidas no se conoce. Osilodrostat debe utilizarse con precaución cuando se administra concomitantemente con sustratos de estrecho margen terapéutico sensibles a CYP1A2 tales como teofilina y tizanidina.

En un ensayo en voluntarios sanos (n=24), osilodrostat (30 mg dos veces al día durante 7 días previos a la administración concomitante con un anticonceptivo oral combinado que contenía 0,03 mg de etinil estradiol y 0,15 mg de levonorgestrel durante 5 días) no mostró

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



un efecto clínicamente significativo sobre la AUC y la Cmax de etinil estradiol (cociente de la media geométrica: 1,03 y 0,88, respectivamente) y el AUC de levonorgestrel (cociente de la media geométrica: 1,02). La Cmax de levonorgestrel se situó ligeramente fuera del rango de bioequivalencia aceptado (cociente de la media geométrica: 0,86; intervalo de confianza 90%: 0,737 – 1,00. No se han estudiado los efectos de un periodo de inducción más largo y de la interacción con otros anticonceptivos hormonales.

Datos in vitro

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una capacidad de inhibición e inducción de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4/5, una capacidad de inhibición tiempodependiente de CYP2C19 y una capacidad de inhibición de CYP2E1 y UGT1A1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos enzimas.

Los datos in vitro de osilodrostat y su metabolito mayoritario M34.5 sugieren una posible inhibición de OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 y MATE1. No se puede descartar que osilodrostat pueda afectar la exposición de sustratos sensibles a estos transportadores.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en endocrinología o medicina interna y con acceso a los servicios adecuados para controlar las respuestas bioquímicas, ya que la dosis se debe ajustar a la necesidad terapéutica del paciente, en base a la normalización de los niveles de cortisol.

Posología

La dosis de inicio recomendada es de 2 mg de osilodrostat dos veces al día. Para pacientes de origen asiático, se recomienda una dosis de inicio reducida de 1 mg dos veces al día.

La dosis se puede ajustar gradualmente (inicialmente en incrementos de dosis de 1 a 2 mg) en base a la respuesta y la tolerabilidad individual, con el objetivo de alcanzar niveles normales de cortisol. Se recomienda controlar los niveles de cortisol (p.ej. cortisol libre en orina de 24 horas, cortisol sérico/plasmático) cada una o dos semanas hasta que se mantenga la respuesta clínica adecuada.

Posteriormente, se puede considerar un control menos frecuente, según esté clínicamente indicado, a menos que concurren motivos para un seguimiento adicional. Los aumentos de dosis no se deben realizar más de uno cada 1-2 semanas y deben estar guiados por los resultados de la evaluación del cortisol y por la respuesta clínica individual.

La dosis de osilodrostat se debe reducir o se debe interrumpir temporalmente el tratamiento si los niveles de cortisol están por debajo del límite inferior de la normalidad, o si se observa un descenso rápido de los niveles de cortisol hacia la parte inferior del intervalo de normalidad o si el paciente tiene signos o síntomas que sugieren hipocortisolismo. Se puede reanudar el tratamiento con Isturisa después de la resolución de los síntomas a una dosis más baja, siempre que los niveles de cortisol estén por encima del límite inferior de la normalidad en ausencia de sustitución con glucocorticoides. El manejo de otras posibles reacciones adversas en cualquier momento durante el tratamiento puede requerir también una reducción temporal de la dosis o una interrupción temporal del tratamiento.

La dosis habitual de mantenimiento en ensayos clínicos osciló entre 2 mg y 7 mg dos veces al día.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis máxima recomendada de Isturisa es 30 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida tomar una dosis, debe tomar la próxima dosis prescrita a la hora habitual; no debe doblar la próxima dosis.

Pacientes de edad avanzada (65 años o más)

No existe evidencia que sugiera que se necesita ajustar la dosis en pacientes de 65 años o más. Sin embargo, los datos sobre el uso de osilodrostat en esta población son limitados y por lo tanto Isturisa se debe utilizar con precaución en este grupo de edad.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Se deben interpretar con precaución los niveles de cortisol libre urinario (CLU) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una excreción de CLU reducida. Se deben considerar métodos alternativos para el control de cortisol en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Para pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), la dosis de inicio recomendada es 1 mg dos veces al día. Para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), la dosis de inicio recomendada es 1 mg una vez al día por la noche, con un aumento de dosis inicial de 1 mg dos veces al día.

Los datos de uso en pacientes con insuficiencia hepática son limitados. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede necesitar un control más frecuente de la función suprarrenal durante el ajuste de dosis.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Isturisa en pacientes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021006828 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 numeral 3.1.1.9 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inclusión en el listado de Medicamentos Vitales no Disponibles
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201242264

Información para Prescribir versión LED-INS-2020 allegado mediante radicado No. 20201242264

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.22. EVRENZO® 20mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192228
Radicado : 20201210069 / 20211131111 / 20211148485 / 20211192559
Fecha : 22/09/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

Acta No. 21 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los



pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021004615 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201210069
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201210069

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.23. EVRENZO® 50mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192634
Radicado : 20201215107 / 20211146681 / 20211205334
Fecha : 07/10/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).



Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUCinf), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUCinf y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.



Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o descontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005663 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215107
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215107

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.24. EVRENZO® 70mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192767
Radicado : 20201217018 / 20211147423 / 20211191816
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 70 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones,

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), infrecuente (≥ 1/1,000 a < 1/100), raro (≥ 1/10,000 a < 1/1,000), muy raro (<1/10,000), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUCinf), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUCinf y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9



Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.



Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005666 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.3 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201217018
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201217018

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.25. EVRENZO® 100mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192629
Radicado : 20201215050 / 20211146278 / 20211192564
Fecha : 22/09/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición).

Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), infrecuente (≥ 1/1,000 a < 1/100), raro (≥ 1/10,000 a < 1/1,000), muy raro (<1/10,000), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^e	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	



* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005662 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215050
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215050

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.26. EVRENZO® 150mg TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20192637
Radicado : 20201215126 / 20211147381 / 20211192570
Fecha : 22/09/2021
Interesado : Astrazeneca Colombia S.A.S

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Roxadustat

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Documento)

EVRENZO® está indicado para el tratamiento de la anemia causada por enfermedad renal crónica tanto en pacientes adultos que no están en diálisis como aquellos que están en diálisis.

Contraindicaciones:

EVRENZO está contraindicado en las siguientes condiciones:

- Embarazo
- Lactancia materna

Precauciones y advertencias:

Infecciones graves

Han ocurrido infecciones graves, incluyendo fatales, en pacientes que no estaban en diálisis o que estaban en diálisis, tratados con EVRENZO. No se ha establecido na relación causal entre roxadustat e infecciones graves y fatales.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones graves a una incidencia más alta pero a una tasa ajustada por exposición similar en pacientes tratados con EVRENZO (18.9% 12.4 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición) comparado con placebo (12.9%, 10.6 pacientes con eventos por cada 100 pacientes-años de exposición). Las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis e infección del tracto urinario. En estudios de pacientes en diálisis, se reportaron infecciones graves a una tasa de incidencia similar en pacientes tratados con EVRENZO, comparados con los que recibieron epoetina alfa (24.4% y 14.3/100 pacientes-años de exposición versus 24.6% y 12.8/100 pacientes-años de exposición); las infecciones graves reportadas con mayor frecuencia fueron neumonía, sepsis y peritonitis.

En estudios de pacientes que no estaban en diálisis, se reportaron infecciones fatales a una tasa de incidencia más alta en pacientes tratados con EVRENZO (3.6% 2.0/100 pacientes años de exposición), comparado con placebo (2.1% 1.2/100 pacientes-años de exposición). Los desequilibrios numéricos en las infecciones fatales fueron más pronunciados en pacientes que no estaban en diálisis, siendo el más severo en ERC (por ej., eGFR <10 mL/min/1,73m²) al iniciar EVRENZO, y en pacientes que no estaban en diálisis, que iniciaron diálisis mientras estaban recibiendo tratamiento con EVRENZO. En los pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de infecciones fatales fueron similares entre los grupos de tratamiento (2.4% 1.4/100 pacientes-años de exposición con EVRENZO versus 2.4% 1.2/100 pacientes-años de exposición con epoetina alfa). Sin embargo, hubo un desequilibrio numérico en el subgrupo de pacientes que inició EVRENZO dentro de 4 meses de iniciada la diálisis (2.5% 1.7/100 pacientes-años exposición con EVRENZO versus 1.4% 0.9/100 pacientes-años exposición con epoetina alfa).

Considere el balance de beneficio-riesgo previamente al inicio del tratamiento con EVRENZO en pacientes con una infección activa severa o grave. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de una infección. Si se sospecha una infección, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis venosa profunda

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y que están en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis venosa profunda (TVP), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Se debe considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico si aparecen signos y síntomas de TVP. Si se sospecha TVP, evaluar y tratar con prontitud.

Trombosis de acceso vascular

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de trombosis de acceso vascular (TAV), comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

En estudios clínicos de pacientes en diálisis, las tasas de incidencia de TAV en pacientes tratados con EVRENZO fueron las más elevadas en las primeras 12 semanas posteriores al inicio de EVRENZO y en el marco de la elevación del nivel de hemoglobina mayor de 2 g/dL durante 4 semanas. Se deben monitorear estrechamente los niveles de Hb durante las primeras 12 semanas de tratamiento. Ajustar o mantener la dosis según necesidad, de acuerdo al algoritmo de ajuste de la dosis (ver sección 4.2). Considerar el balance de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para cada paciente individual. Los pacientes con TAV se debe evaluar y tratar con prontitud.

Convulsiones

En estudios clínicos de pacientes que no están en diálisis y pacientes en diálisis, aquellos tratados con EVRENZO tuvieron una tasa de incidencia aumentada de convulsiones, comparados con los que recibieron tratamiento con placebo o epoetina alfa, respectivamente.

Durante los primeros meses posteriores al inicio de EVRENZO, se debe monitorear estrechamente la presencia de síntomas neurológicos premonitorios. Considerar el balance de beneficio-riesgo del tratamiento con EVRENZO para paciente individual. Se debe recomendar a los pacientes que se comuniquen con su médico la presencia de convulsiones de aparición nueva, síntomas premonitorios, o aumento de la frecuencia o severidad de convulsiones.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de EVRENZO se ha evaluado en 6 estudios clínicos de fase 3, aleatorizados, en 8150 pacientes con ERC, incluyendo 4326 pacientes tratados con EVRENZO (7185.9 pacientes-años exposición PEY), 1940 pacientes con epoetina alfa (3743.6 PEY) y 1884 pacientes que estaban recibiendo placebo (2323.2 PEY).

Estudios clínicos combinados

Pacientes que no estaban en diálisis (ANDES, OLYMPUS y ALPS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo, en 4270 pacientes; 2386 fueron tratados con EVRENZO y 1884 pacientes con placebo. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,62 años, con 71% pacientes expuestos durante más de 1 año y 34% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo placebo fue de 1,23 años, con 53% pacientes expuestos por más de 1 año y 21% pacientes expuestos por más de 2 años.

Pacientes en diálisis (ROCKIES, HIMALAYAS y SIERRAS)

Se determinaron las reacciones adversas según datos combinados de 3 estudios aleatorizados, abiertos, con control activo, en 3880 pacientes; 1940 pacientes fueron tratados con EVRENZO y 1940 pacientes con epoetina alfa. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo EVRENZO fue de 1,71 años, con 63% pacientes expuestos por más de 1 año y 43% pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición para pacientes que estaban recibiendo epoetina alfa fue de 1,93 años, con 71% de pacientes expuestos por más de 1 año y 52% de pacientes expuestos por más de 2 años.

En el subgrupo de 1526 pacientes incidentes en diálisis, que iniciaron la diálisis dentro de 4 meses antes de recibir la primera dosis de EVRENZO (n=760) o epoetina alfa (n=766), la duración media de exposición a EVRENZO fue de 1,45 años, con 51% de pacientes expuestos por más de 1 año y 30% de pacientes expuestos por más de 2 años. La duración media de exposición a epoetina alfa fue de 1,55 años, con 54% de pacientes expuestos por

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más de 1 año y 34% de pacientes expuestos por más de 2 años. Las reacciones adversas reportadas en el subgrupo de pacientes incidentes en diálisis fueron las mismas de los estudios generales combinados en diálisis.

Reacciones adversas

Las reacciones medicamentosas adversas están organizadas según la Clase de Sistema Orgánico (SOC) de MedDRA y frecuencia en la Tabla 3. Las categorías de frecuencia se definen de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raro ($< 1/10,000$), y desconocido (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones medicamentosas adversas después de tratamiento con EVRENZO en estudios controlados con placebo y controlados con activo

MedDRA SOC	Muy común	Común	Poco común
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Trombosis de acceso vascular ^a	Trombosis de acceso vascular ^b	
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones ^{c,d}	
Trastornos vasculares		Trombosis venosa profunda ^c	

^a Identificado a partir del conjunto de 3 estudios dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^b Identificado a partir del conjunto de 3 estudios no dependientes de diálisis; un término adjudicado agregado para la trombosis de acceso vascular, i.e., no es el término preferido.

^c Identificado a partir de 3 estudios no dependientes de diálisis y 3 estudios dependientes de diálisis.

^d Identificado por un estándar estrecho de búsqueda de MedDRA, i.e., no es el término preferido.

Interacciones:

Uso combinado con agentes estimulantes de eritropoyesis.

EVRENZO no se ha estudiado en combinación con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Efecto de otros medicamentos sobre roxadustat:

Aglutinantes de fosfato

La coadministración de EVRENZO con carbonato de sevelamer o acetato de calcio redujo significativamente la exposición plasmática de roxadustat (AUC_{inf}), un 67% y 46%, respectivamente, y la C_{máx} un 66% y 52%, respectivamente. EVRENZO se debe tomar al menos 1 hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Esta restricción no aplica al carbonato de lantano, puesto que la coadministración de EVRENZO con carbonato de lantano no produjo ningún cambio clínicamente significativo en la exposición plasmática de roxadustat.

Modificadores de la actividad de CYP2C8

La coadministración de una dosis única de 100 mg EVRENZO con 600 mg de gemfibrozil (un inhibidor de CYP2C8 y OATP1B1) dos veces al día incrementó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,35 y 1,37 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



iniciar o discontinuar el tratamiento simultáneo con gemfibrozil u otros inhibidores o inductores de CYP2C8. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Modificadores de la actividad de UGT1A9

Roxadustat es un sustrato de UGT1A9. La coadministración de 100 mg de EVRENZO con probenecid (un inhibidor de UGT1A9 y OAT1/OAT3) 500 mg dos veces al día aumentó el AUC_{inf} y C_{máx} de roxadustat 2,3 y 1,4 veces, respectivamente. Se deben monitorear los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento simultáneo con probenecid u otros inhibidores o inductores de UGT1A9. Ajustar la dosis de EVRENZO según el monitoreo de la Hb.

Omeprazol (inhibidor del ácido gástrico)

La coadministración de EVRENZO con omeprazol no tuvo efecto sobre la exposición a roxadustat.

Clopidogrel

La co-administración de EVRENZO con clopidogrel no tiene efecto en la exposición a roxadustat.

Efectos de roxadustat sobre otros medicamentos

Sustratos de OATP1B1 o BPCR

Roxadustat es un inhibidor de BPCR y OATP1B1. La coadministración de roxadustat y simvastatina produjo un aumento de 1,7 y 1,9 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina, respectivamente, y un aumento 1,9 y 2,8 veces en el AUC_{inf} y C_{máx} de simvastatina ácido, respectivamente. El efecto máximo se observó cuando se administró simvastatina 4 horas después de roxadustat, con un incremento de 1,7 y 3,1 veces en el AUC y C_{máx}, respectivamente, para simvastatina, y un aumento de 3,4 y 6,0 veces, respectivamente, para simvastatina ácido.

La coadministración de roxadustat con rosuvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de rosuvastatina 2,9 y 4,5 veces, respectivamente.

La coadministración de roxadustat con atorvastatina aumentó el AUC y C_{máx} de atorvastatina 2,0 y 1,3 veces, respectivamente.

También se esperan interacciones con otras estatinas. Al coadministrarlas con EVRENZO, se debe tener en cuenta esta interacción, monitorear para detectar posibles reacciones adversas y la necesidad de reducción de la dosis de estatina. Consulte la información de prescripción de la estatina al decidir sobre la dosis apropiada para pacientes individuales. EVRENZO puede aumentar la exposición plasmática de otros productos medicinales que sean sustratos de BPCR o OATP1B1. Monitorear para detectar posibles reacciones adversas de los medicamentos coadministrados y ajustar la dosis según corresponda.

Según la simulación de farmacocinética fisiológica (PBPK), una separación de 12 horas entre la dosis de roxadustat y la estatina puede reducir la magnitud de la interacción los días en que roxadustat sea coadministrado con una estatina.

Otros

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La farmacocinética de bupropion, rosiglitazona y S-warfarina (sustratos investigados de CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, respectivamente) no se vio afectada por la coadministración con EVRENZO.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Para corrección de la anemia, administrar EVRENZO vía oral 3 veces por semana (TIW) para alcanzar niveles de hemoglobina (Hb) de 11 ± 1 g/dl. Después de la corrección, individualizar la dosis para mantener niveles de Hb de 11 ± 1 g/dl.

Instruir a los pacientes para que tomen su dosis de EVRENZO vía oral, no más de 3 veces por semana y no en días consecutivos.

El rango de dosis es de 20 mg a 400 mg por administración.

Dosis máxima recomendada

- Pacientes que no están en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 300 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.
- Pacientes en diálisis: no exceder una dosis de 3 mg/kg o 400 mg 3 veces por semana, la que sea más baja.

Dosis inicial

Para garantizar el almacenamiento adecuado de hierro en el momento de iniciar el tratamiento con EVRENZO, el nivel de ferritina debe ser de 50 ng/mL como mínimo y la saturación de transferrina (TSAT) de 5% como mínimo.

Pacientes que están iniciando tratamiento para anemia (naïve para agente estimulante de eritropoyesis [AEE]) o que no están recibiendo actualmente dosis estables de AEE La dosis inicial recomendada de EVRENZO es de 70 mg 3 veces a la semana en pacientes con peso corporal menor de 100 kg y 100 mg 3 veces a la semana en pacientes que pesan 100 kg y más.

Pacientes cambiados de un AEE

Para pacientes que son cambiados de un AEE, la dosis inicial de EVRENZO se basa en el promedio de dosis de AEE prescrita antes de la conversión, según lo descrito en la Tabla 1.

La primera toma de la dosis de EVRENZO debe reemplazar a la siguiente dosis programada del AEE actual.

Tabla 1: Dosis inicial de EVRENZO en pacientes que se cambian de un AEE* a EVRENZO

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis previa de Darbepoetina alfa (mcg/semana)	Dosis previa de Epoetina alfa (UI/semana)	Dosis previa de Mircera®† (mcg/mes)	Dosis inicial de EVRENZO (mg/dosis TIW)
Menos de 25	Menos de 5000	Menos de 80	70
25 a 39	5000 a 7999	80 a 120	100
40 a 80	8000 a 16000	121 a 200	150
Más de 80	More than 16000	Más de 200	200

mcg: microgramos; UI: unidades internacionales; TIW: tres veces por semana.

* AEE (agente estimulante de eritropoyesis): darbepoetina alfa, epoetina alfa o Mircera®

† Mircera®: metoxi polietilen glicol-epoetina beta.

Titulación y dosis de mantenimiento

Los niveles de Hb se deben monitorear cada dos semanas hasta alcanzar y estabilizar el nivel de hemoglobina, y cada 4 semanas en lo sucesivo, o según esté clínicamente indicado. La dosis de EVRENZO puede ser ajustada en forma ascendente o descendente desde la dosis inicial, 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y cada 4 semanas en lo sucesivo. Al ajustar la dosis de EVRENZO, se debe tener en cuenta el nivel actual de Hb y la tasa de cambio reciente del nivel de Hb durante las 4 semanas anteriores, y seguir los pasos para ajustar la dosis de acuerdo con el algoritmo de ajuste de la dosis descrito en la Tabla 2.

Tabla 2: Algoritmo de ajuste de la dosis

Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas*	Nivel actual de Hb:			
	Menor de 10,5 g/dL	10,5 a 11,9 g/dL	12,0 a 12,9 g/dL	13,0 g/dL o mayor
Más de +1,0 g/dL	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	Reducir la dosis un paso	<ul style="list-style-type: none"> Mantener la dosis Verificar la Hb y reanudar la dosificación cuando la Hb sea menor de 12,0 g/dL, a una dosis que se reduzca en dos pasos
Entre -1,0 y +1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	Reducir la dosis un paso	
Menos de -1,0 g/dL	Aumentar la dosis un paso	Aumentar la dosis un paso	Ningún cambio	

* Cambio en la Hb durante las 4 semanas previas = (valor de Hb presente) – (valor previo de Hb obtenido hace 4 semanas).

Pasos secuenciales de ajuste de la dosis:

20 mg, 40 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg y 300 mg. Los pacientes en diálisis puede aumentar su dosis de 300 mg a 400 mg si se requiere.

Al aumento o disminución de la dosis se debe hacer en el orden de estos pasos secuenciales de dosificación.

Si se requiere reducción adicional de la dosis para un paciente que ya está recibiendo la dosis mínima (20 mg, 3 veces a la semana), no dividir la tableta de 20 mg sino reducir la frecuencia de la dosis a dos veces por semana (BIW). Si se requiere reducción adicional de la dosis, se debe reducir la frecuencia de dosificación a una vez por semana (QW).

Ajuste de la dosis en caso de aumento de la hemoglobina >2 g/dL dentro de 4 semanas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis de EVRENZO no se debe ajustar con más frecuencia que una vez cada 4 semanas, excepto si la Hb aumenta más de 2 g/dL en cualquier momento dentro de un período de 4 semanas, en cuyo caso la dosis se debe reducir un paso inmediatamente.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, se debe instruir a los pacientes para que la tomen lo más pronto posible si falta más de 1 día hasta la siguiente dosis programada. Si queda un día o menos antes de la siguiente dosis programada, el paciente debe omitir la dosis olvidada y tomar la siguiente dosis el día programado regularmente. En cada caso, los pacientes pueden reanudar después su esquema de dosificación habitual.

Tratamiento concomitante

EVRENZO se debe tomar al menos una hora antes o después de aglutinantes de fosfato. Titular la dosis de EVRENZO según el monitoreo de los niveles de Hb al iniciar o discontinuar tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP2C8, o inhibidores de UGT1A9.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de roxadustat en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No hay datos disponibles.

Adultos mayores

No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes de 65 años de edad y mayores

Pacientes con daño hepático

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de EVRENZO en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), con daño hepático moderado o severo (clase B y C Child-Pugh) simultáneo. Se debe monitorear estrechamente el tratamiento y considerar la posibilidad de usar una dosis inicial más baja en estos pacientes. No se requiere ajuste de la dosis inicial en pacientes con daño hepático leve (clase A Child-Pugh).

Método de administración

EVRENZO se debe tomar entero, con o sin alimento. Deglutir la tableta entera. No masticarla, triturarla o dividir las tabletas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005665 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.1.1.5 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto Doc ID-004410825 Versión 1.0 allegado mediante radicado No. 20201215126
- Información para prescribir Versión 1-2020 allegado mediante radicado No. 20201215126

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.1.1.27. EVIVORY® 2 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 3 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 4 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 5 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 6 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 7 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 8 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 9 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 10 MG TABLETAS RECUBIERTAS
EVIVORY® 20 MG TABLETAS RECUBIERTAS**

Expediente : 20211438 / 20212318 / 20211445 / 20212849 / 20212317 / 20212284 /
20212321 / 20212324 / 20212325 / 20212327
Radicado : 20211189233 / 20211198735 / 20211189394 / 20211204130 /
20211198695 / 20211198261 / 20211198792 / 20211198811 / 20211198824
/ 20211198836
Fecha : 17/09/2021 // 29/09/2021 // 17/09/2021 // 06/10/2021 // 29/09/2021 //
29/09/2021 // 29/09/2021 // 29/09/2021 // 29/09/2021 // 29/09/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene:
Ponesimod 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg, 10 mg o 20 mg

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

EVIVORY® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con formas reincidentes de esclerosis múltiple.

Contraindicaciones:

EVIVORY® está contraindicado:

- En pacientes que en los últimos 6 meses han experimentado infarto de miocardio, angina inestable, accidente cerebrovascular, ataque isquémico transitorio (TIA, por sus siglas en inglés), insuficiencia cardíaca descompensada que requirió hospitalización o insuficiencia cardíaca de clase III o IV.
- En pacientes con presencia de bloqueo AV de segundo grado de Mobitz tipo II, bloqueo AV de tercer grado, o síndrome del seno enfermo, a menos que el paciente tenga un marcapasos en funcionamiento (ver sección Advertencias y precauciones -Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular).
- Durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente eficaces (ver sección Embarazo y lactancia - Embarazo, Anticoncepción).

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Riesgo de infecciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVIVORY® causa una reducción dependiente de la dosis del recuento de linfocitos periféricos a 30-40% de los valores basales debido al secuestro reversible de linfocitos en los tejidos linfoides. Por lo tanto, EVIVORY® puede aumentar el riesgo de infecciones. No se han notificado casos de infecciones mortales en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo, sin embargo, se han notificado infecciones mortales raras y potencialmente mortales en asociación con otros moduladores del receptor S1P.

En el estudio de fase 3 OPTIMUM (ver sección Propiedades farmacológicas - Estudios clínicos), la tasa general de infecciones fue comparable entre pacientes tratados con EVIVORY® y los que recibieron 14 mg de teriflunomida (54.2% vs. 52.1% respectivamente). La nasofaringitis y las infecciones virales fueron más comunes en los pacientes tratados con EVIVORY®. Ocurrieron infecciones serias o severas en el 1.6% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 0.9% de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida.

Antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®, se deben revisar los resultados de un hemograma completo reciente con diferencial (es decir, dentro de los 6 meses o después de la discontinuación del tratamiento anterior).

El inicio del tratamiento con EVIVORY® debe retrasarse en pacientes con infección activa severa hasta su resolución. En el programa de desarrollo, los efectos farmacodinámicos, como los efectos reductores sobre el recuento de linfocitos periféricos, se restablecieron a la normalidad dentro de la semana siguiente a la discontinuación de EVIVORY®. En el estudio OPTIMUM, los recuentos de linfocitos periféricos se restablecieron a la normalidad dentro de las 2 semanas posteriores a la discontinuación de EVIVORY®, que fue el primer momento de valoración evaluado. La vigilancia de los signos y síntomas de infección debe continuarse durante 1-2 semanas después de discontinuar EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Reversibilidad de los efectos del sistema inmunológico después de suspender EVIVORY®).

Deben emplearse estrategias de diagnóstico y terapéuticas eficaces en pacientes con síntomas de infección durante el tratamiento. Se debe considerar la suspensión del tratamiento con EVIVORY® si un paciente desarrolla una infección seria.

Infecciones virales por herpes

Se han reportado casos de infección viral por herpes en el programa de desarrollo de EVIVORY®.

En el estudio OPTIMUM, la tasa de infecciones por herpes fue de 4.8% tanto en pacientes tratados con EVIVORY® como en los que recibieron 14 mg de teriflunomida. Los pacientes sin un historial confirmado de varicela por un profesional de la salud o sin la documentación de un ciclo completo de vacunación contra VZV, deben someterse a pruebas de detección de anticuerpos contra VZV antes de iniciar EVIVORY® (ver sección Vacunas a continuación).

Infecciones por criptococo

Se han reportado casos de meningitis por criptococo (CM, por sus siglas en inglés) mortales e infecciones por criptococo diseminadas con otros moduladores del receptor S1P. No se han reportado casos de CM en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo. Los médicos deben estar atentos a los síntomas o signos clínicos de la CM. Los pacientes con síntomas o signos compatibles con una infección por criptococo deben someterse a una evaluación de diagnóstico y un tratamiento inmediato. El tratamiento con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



EVIVORY® debe suspenderse hasta que se haya descartado una infección por criptococo. Si se diagnostica CM, se debe iniciar el tratamiento adecuado.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, por sus siglas en inglés) es una infección viral oportunista del cerebro causada por el virus JC (JCV, por sus siglas en inglés) que generalmente solo ocurre en pacientes inmunodeprimidos y que generalmente conduce a la muerte o discapacidad severa. Los síntomas típicos asociados con la PML son diversos, progresan durante días o semanas e incluyen debilidad progresiva en un lado del cuerpo o torpeza de las extremidades, alteración de la visión y cambios en el pensamiento, la memoria y la orientación que provocan confusión y cambios de personalidad.

No se han reportado casos de PML en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo; sin embargo, se ha reportado PML en pacientes tratados con un modulador del receptor S1P y otras terapias para la esclerosis múltiple (MS, por sus siglas en inglés), y se ha asociado con algunos factores de riesgo (por ejemplo, pacientes inmunodeprimidos, politerapia con inmunosupresores). Los médicos deben estar atentos a los síntomas clínicos o los hallazgos en la imagen de la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) que puedan sugerir PML. Los hallazgos en la MRI pueden ser evidentes antes que los signos o síntomas clínicos. Si se sospecha PML, debe suspenderse el tratamiento con EVIVORY® hasta que se haya descartado PML. Si se confirma la PML, se debe discontinuar el tratamiento con EVIVORY®.

Tratamiento previo y concomitante con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

Las terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras (incluidos los corticosteroides), deben ser coadministradas con precaución debido al riesgo de efectos aditivos sobre el sistema inmunológico (ver sección Interacciones - Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras).

Vacunaciones

Los pacientes sin antecedente confirmado por un profesional de la salud de varicela o sin la documentación de un curso completo de vacunación contra el VZV deben someterse a análisis de anticuerpos contra VZV antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®. Se recomienda un ciclo completo de vacunación en pacientes negativos para anticuerpos con la vacuna contra la varicela antes de comenzar el tratamiento con EVIVORY®. Retrasar el tratamiento con EVIVORY® hasta 4 semanas después de la vacunación para permitir que se produzca el efecto completo de la vacunación.

No se dispone de datos clínicos sobre la eficacia y seguridad de las vacunas en pacientes que toman EVIVORY®. Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con EVIVORY®.

Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas mientras los pacientes estén tomando EVIVORY®. Si se requiere inmunización con vacunas vivas atenuadas, el tratamiento con EVIVORY® debe suspenderse desde 1 semana antes a 4 semanas después de una vacunación planeada (ver sección Interacciones - Vacunas).

Edema macular

EVIVORY® aumenta el riesgo de edema macular. Se recomienda una evaluación oftálmica del fondo de ojo, incluida la mácula, en todos los pacientes antes de comenzar el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento y nuevamente en cualquier momento si un paciente informa algún cambio en la visión durante el tratamiento con EVIVORY®.

En la experiencia de estudios clínicos en pacientes con todas las dosis de ponesimod, la tasa de edema macular fue del 0.7%. La mayoría de los casos ocurrieron dentro de los primeros 6 meses de terapia.

En el estudio OPTIMUM, se reportó edema macular en el 1.1% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con ninguno de los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida.

No se ha evaluado la continuación del tratamiento con EVIVORY® en pacientes con edema macular. La decisión sobre si EVIVORY® debe discontinuarse, debe tomar en cuenta los posibles beneficios y riesgos para el paciente individual.

Edema macular en pacientes con antecedente de uveítis o diabetes mellitus

Los pacientes con antecedente de uveítis y los pacientes con diabetes mellitus tienen un mayor riesgo de edema macular durante el tratamiento con moduladores del receptor S1P. Por lo tanto, estos pacientes deben tener un seguimiento regular con exámenes del fondo de ojo, incluida la mácula, durante el tratamiento con EVIVORY®.

Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular

Dado que el inicio del tratamiento con EVIVORY® da como resultado una disminución transitoria de la frecuencia cardíaca y retrasos en la conducción auriculoventricular (AV), se debe utilizar un esquema ascendente de titulación para alcanzar la dosis de mantenimiento de EVIVORY® (20 mg) (ver sección Posología y administración - Posología recomendada, Efectos farmacodinámicos - Frecuencia y ritmo cardíaco).

EVIVORY® no se estudió en pacientes que tenían:

- Infarto de miocardio o cardiopatía isquémica inestable en los últimos 6 meses.
- Insuficiencia cardíaca (clase III-IV de la Asociación del Corazón de Nueva York) o presencia de cualquier enfermedad cardíaca severa.
- Trastornos de la conducción o del ritmo cardíaco (incluido bloqueo cardíaco sinoauricular, bradicardia sintomática, aleteo auricular o fibrilación auricular, arritmias ventriculares, paro cardíaco) ya sea como antecedente o detectados en la selección.
- Bloqueo AV de segundo grado de Mobitz Tipo II o bloqueo AV de grado superior observado en la selección.
- Intervalo QTcF mayor a 470 ms (mujeres) y mayor a 450 ms (varones) observado en la selección.

Reducción de la frecuencia cardíaca

Después de la primera dosis de EVIVORY®, la disminución de la frecuencia cardíaca generalmente comienza en una hora y alcanza su punto más bajo en 2-4 horas. La frecuencia cardíaca generalmente se recupera a los niveles basales 4-5 horas después de la administración. La disminución promedio de la frecuencia cardíaca el día 1 de la dosificación fue de 6 lpm. Con la titulación ascendente después del día 1, la disminución de la frecuencia cardíaca es menos pronunciada.

En el estudio OPTIMUM, se produjo bradicardia al inicio del tratamiento (bradicardia sinusal en el ECG (HR menor de 50 lpm) en el 5.8% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 1.6% de los pacientes que recibieron 14 mg teriflunomida. Los

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que experimentaron bradicardia fueron generalmente asintomáticos. La bradicardia se resolvió en todos los pacientes sin intervención y no se requirió la discontinuación del tratamiento con EVIVORY®. El día 1, 3 los pacientes tratados con EVIVORY® tuvieron una HR asintomática posterior a la dosis menor o igual a 40 lpm; los 3 pacientes tenían HR basales por debajo de 55 lpm.

Retrasos en la conducción auriculoventricular

El inicio del tratamiento con EVIVORY® se ha asociado con retrasos transitorios de la conducción auriculoventricular que siguen un patrón temporal similar al de la disminución observada de la frecuencia cardíaca durante la titulación de la dosis. En el estudio OPTIMUM, los retrasos en la conducción AV se manifestaron como bloqueo AV de primer grado (intervalo PR prolongado en el ECG), que ocurrió en el 3.4% de los pacientes tratados con EVIVORY® y en el 1.2% de los pacientes que recibieron 14mg de terflunomida. En OPTIMUM, no se observaron bloqueos AV de segundo grado de Mobitz tipo I (Wenckebach). Las anomalías de la conducción fueron generalmente transitorias, asintomáticas, se resolvieron en 24 horas, se resolvieron sin intervención y no requirieron la discontinuación del tratamiento con EVIVORY®.

Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo:

- En pacientes con prolongación significativa del QT (QTc mayor a 500 msec).
- En pacientes con aleteo/fibrilación auricular o arritmias tratados con medicamentos antiarrítmicos de Clase Ia o Clase III (ver sección Interacciones -Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca).
- En pacientes con cardiopatía isquémica inestable, insuficiencia cardíaca descompensada que ocurrió más de 6 meses antes del inicio del tratamiento, antecedente de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (TIA, accidente cerebrovascular que ocurrió más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) e hipertensión no controlada.
- En pacientes con antecedentes de bloqueo AV de segundo grado de Mobitz tipo II o bloqueo AV de grado superior, síndrome del seno enfermo o bloqueo cardíaco sinoauricular (ver sección Contraindicaciones).

Recomendaciones para el inicio del tratamiento

- Obtener un ECG en todos los pacientes para determinar si existen anomalías de conducción preexistentes.
- En todos los pacientes, se recomienda un ajuste de la dosis para iniciar el tratamiento con EVIVORY® para mitigar los efectos cardíacos (ver sección Posología y administración – Posología recomendada).
- En pacientes con bradicardia sinusal, bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I], o antecedente de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca que comenzó más de 6 meses antes del inicio, se recomienda realizar una prueba de ECG y el monitoreo de la primera dosis (ver sección Posología y administración – Evaluaciones antes de la primera dosis de EVIVORY®, Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes).
- No se recomienda EVIVORY® en pacientes con antecedente de paro cardíaco, enfermedad cerebrovascular (TIA, accidente cerebrovascular que ocurrió más de 6 meses antes del inicio del tratamiento) o hipertensión no controlada, ya que estos pacientes pueden tolerar mal una bradicardia significativa. Si se considera el tratamiento, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar la estrategia de monitoreo más adecuada.
- El uso de EVIVORY® en pacientes con antecedente de síncope recurrente o bradicardia sintomática debe basarse en una evaluación general de riesgo-beneficio. Si se considera

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el tratamiento, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar el monitoreo más apropiado.

- La experiencia con EVIVORY® es limitada en pacientes que reciben terapia concurrente con medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca (por ejemplo, betabloqueadores, bloqueadores de los canales de calcio no dihidropiridínicos-diltiazem y verapamilo, y otros medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca como la digoxina). El uso concomitante de estos medicamentos durante el inicio de EVIVORY® puede asociarse con bradicardia severa y bloqueo cardíaco. Si se considera el tratamiento, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo antes de iniciar el tratamiento para determinar el monitoreo más apropiado.

- Para pacientes que reciben una dosis estable de un betabloqueador, se debe considerar la frecuencia cardíaca en reposo antes de introducir el tratamiento con EVIVORY®. Si la frecuencia cardíaca en reposo es superior a 55 lpm bajo tratamiento crónico con betabloqueadores, se puede introducir EVIVORY®. Si la frecuencia cardíaca en reposo es menor o igual a 55 lpm, se debe interrumpir el tratamiento con betabloqueadores hasta que la frecuencia cardíaca basal sea superior a 55 lpm. El tratamiento con EVIVORY® entonces puede iniciarse y el tratamiento con un beta bloqueador puede reiniciarse después de que EVIVORY® haya sido titulado de forma ascendente a la dosis de mantenimiento objetivo (ver sección Interacciones - Betabloqueadores).

- Para los pacientes que toman otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca, el tratamiento con EVIVORY® generalmente no debe iniciarse sin consultar a un cardiólogo debido al posible efecto aditivo sobre la frecuencia cardíaca (ver sección Posología y administración – Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes e Interacciones, Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca).

Dosis omitida durante el inicio del tratamiento o el tratamiento de mantenimiento

Si se omiten 4 o más dosis diarias consecutivas durante el inicio del tratamiento o el tratamiento de mantenimiento, debe reiniciarse el día 1 de titulación de la dosis (nuevo paquete de inicio) y seguir las recomendaciones de monitoreo de la titulación (ver sección Posología y administración – Dosis omitida).

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) y reducciones de la capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en pacientes tratados con EVIVORY®, que ocurren principalmente en el primer mes después del inicio del tratamiento. En el estudio OPTIMUM, la reducción desde el estado basal del porcentaje de FEV1 pronosticado en 2 años fue de 8.3% en pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 4.4% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. Los cambios de FEV1 y DLCO parecen ser parcialmente reversibles después de la discontinuación del tratamiento.

En el estudio OPTIMUM, 7 pacientes discontinuaron EVIVORY® debido a eventos adversos pulmonares. EVIVORY® se ha probado en pacientes con MS con asma leve a moderada o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Los cambios de FEV1 fueron similares en este subgrupo en comparación con el subgrupo de pacientes sin trastornos pulmonares basales.

EVIVORY® debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad respiratoria severa, fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Se debe realizar una evaluación espirométrica de la función respiratoria durante el tratamiento con EVIVORY® si está clínicamente indicado.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lesión hepática

Pueden producirse aumentos de transaminasas en pacientes tratados con EVIVORY®. Deben revisarse los niveles recientes (es decir, de los últimos 6 meses) de transaminasas y bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®.

En el estudio OPTIMUM, la ALT aumentó a tres y cinco veces el límite superior de la normalidad (ULN, por sus siglas en inglés) en 17.3% y 4.6% de los pacientes tratados con EVIVORY®, respectivamente, en comparación con el 8.3% y el 2.5% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida, respectivamente. La ALT aumentó ocho veces el ULN en el 0.7% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 2.1% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. La mayoría de los aumentos se produjeron entre los 6 a 12 meses posteriores al inicio del tratamiento. La mayoría de los casos de aumentos de ALT $\geq 3 \times$ ULN se resolvieron al continuar el tratamiento con EVIVORY®, y los casos restantes se resolvieron al discontinuar el tratamiento. En los estudios clínicos, EVIVORY® se discontinuó si la elevación excedía un aumento de 3 veces y el paciente mostraba síntomas relacionados con disfunción hepática.

Los pacientes que desarrollen síntomas que sugieran disfunción hepática, como náuseas inexplicables, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia, erupción con eosinofilia o ictericia y/u orina oscura durante el tratamiento, deben ser monitoreados para la hepatotoxicidad. EVIVORY® debe discontinuarse si se confirma una lesión hepática significativa.

Aunque no hay datos que establezcan que los pacientes con enfermedad hepática preexistente tengan un mayor riesgo de desarrollar valores elevados en las pruebas de función hepática cuando toman EVIVORY®, se debe tener precaución al utilizar EVIVORY® en pacientes con antecedente de enfermedad hepática significativa.

Aumento de la presión arterial

En el estudio OPTIMUM, los pacientes tratados con EVIVORY® tuvieron un aumento medio de 2.9 mmHg de la presión arterial sistólica y de 2.8 mmHg de la presión arterial diastólica en comparación con 2.8 mmHg y 3.1 mmHg en los pacientes que recibieron 14 mg de teriflunomida, respectivamente. Se detectó por primera vez un aumento de la presión arterial con EVIVORY® después de aproximadamente 1 mes del inicio del tratamiento, y persistió con el tratamiento continuado. Los valores de la presión arterial después de la discontinuación del tratamiento con EVIVORY® indican reversibilidad. Se reportó hipertensión como una reacción adversa en el 10.1% de los pacientes tratados con EVIVORY® y en el 9.0% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. La presión arterial debe monitorearse durante el tratamiento con EVIVORY® y manejarse adecuadamente.

Riesgo fetal

Con base en estudios en animales, EVIVORY® puede causar daño fetal. Debido al riesgo para el feto, EVIVORY® está contraindicado durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos (ver sección Contraindicaciones y Embarazo y lactancia).

Debido a que se tarda aproximadamente 1 semana en eliminar EVIVORY® del cuerpo, las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo altamente eficaz para evitar el embarazo durante y 1 semana después de suspender el tratamiento con EVIVORY®.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) en pacientes que recibieron un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato (S1P). No se han reportado tales eventos en pacientes tratados con EVIVORY® en el programa de desarrollo. Sin embargo, si un paciente tratado con EVIVORY® desarrolla cualquier síntoma/signo neurológico o psiquiátrico inesperado (por ejemplo, déficit cognitivo, cambios de comportamiento, alteraciones visuales corticales o cualquier otro síntoma/signo cortical neurológico), cualquier síntoma/signo que sugiera un aumento de la presión intracraneal o deterioro neurológico acelerado, el médico debe programar de inmediato un examen físico y neurológico completo y debe considerar una MRI. Los síntomas de la PRES suelen ser reversibles, pero pueden evolucionar hacia un accidente cerebrovascular isquémico o hemorragia cerebral. El retraso en el diagnóstico y el tratamiento puede dar lugar a secuelas neurológicas permanentes. Si se sospecha PRES, se debe discontinuar EVIVORY®.

Efectos inmunosupresores aditivos no deseados de un tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras

Al cambiar de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos aditivos indeseados en el sistema inmunológico y, al mismo tiempo, minimizar el riesgo de reactivación de la enfermedad al iniciar EVIVORY®.

Exacerbación severa de la enfermedad después de suspender EVIVORY®

Rara vez se ha reportado exacerbación severa de la enfermedad, incluido el rebote de la enfermedad, después de la discontinuación de un modulador del receptor S1P. Se debe considerar la posibilidad de una exacerbación severa de la enfermedad después de suspender el tratamiento con EVIVORY®. Se debe observar a los pacientes para detectar un aumento severo de la discapacidad al discontinuar EVIVORY®, y se debe instituir el tratamiento adecuado, según sea necesario.

Reversibilidad de los efectos del sistema inmunológico después de suspender EVIVORY®

Después de suspender el tratamiento con EVIVORY®, ponesimod permanece en la sangre hasta por 1 semana.

El modelado farmacocinético/farmacodinámico indica que los recuentos de linfocitos retornaron al rango normal en >90% de los sujetos sanos dentro de la siguiente semana a la suspensión del tratamiento (ver sección Efectos farmacodinámicos - Sistema inmunológico). En el programa de desarrollo, los efectos farmacodinámicos, como los efectos reductores del recuento de linfocitos periféricos, se restablecieron a la normalidad dentro de una semana después de la última dosis.

El uso de inmunosupresores puede producir un efecto aditivo sobre el sistema inmunológico, por lo que se debe tener precaución hasta 1 semana después de la última dosis de EVIVORY®.

Reacciones adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que se consideraron razonablemente asociados con el uso de un medicamento basándose en la evaluación exhaustiva de la información disponible sobre eventos adversos.

No puede establecerse confiablemente una relación causal con ponesimod en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento, y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Un total de 1438 pacientes con MS han recibido EVIVORY® en dosis de al menos 2 mg al día. Estos pacientes fueron incluidos en el estudio OPTIMUM (controlado con activo de 2 años frente a 14 mg de teriflunomida) (ver sección Propiedades farmacológicas - Estudios clínicos) y en un estudio de fase 2 (controlado con placebo de 6 meses) en pacientes con MS y sus estudios de extensión no controlados.

En OPTIMUM, el 82% de los pacientes tratados con EVIVORY® completaron 2 años de tratamiento del estudio en comparación con el 82.2% de los pacientes que recibieron teriflunomida 14 mg. Los eventos adversos ocasionaron la discontinuación del tratamiento en el 8.7% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 6.0% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. Las reacciones adversas más comunes (incidencia de al menos el 10%) en los pacientes tratados con EVIVORY® en OPTIMUM, fueron aumento de alanina aminotransferasa, nasofaringitis e infección de vías respiratorias superiores.

La tabla 3 representa las reacciones adversas notificadas con EVIVORY® en los estudios clínicos controlados y en los estudios de extensión no controlados clasificados por frecuencia, con las reacciones más frecuentes en primer lugar dentro de cada clasificación de órgano sistema de MedDRA. Las frecuencias se definieron utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y no frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas con EVIVORY® en los estudios clínicos controlados y en los estudios de extensión no controlados

Clasificación Órgano Sistema (SOC, por sus siglas en inglés) de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	No frecuentes
--	-------------------	------------	------------------

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis, infección de vías respiratorias superiores	Infección de vías urinarias, bronquitis, influenza, rinitis, infección de vías respiratorias, infección viral de vías respiratorias, faringitis, sinusitis, infección viral, Herpes zoster, laringitis, neumonía	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Linfopenia, disminución del recuento de linfocitos	
Trastornos psiquiátricos		Depresión, insomnio, ansiedad	
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, hipoestesia, somnolencia, migraña	
Trastornos oculares		Edema macular	
Trastornos de oído y laberinto		Vértigo	
Trastornos cardíacos			Bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea, tos	
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia	Boca seca
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, esguince de ligamento	Inflamación de articulaciones
Trastornos generales y condiciones en el lugar de administración		Fatiga, pirexia, edema periférico, malestar en el pecho	
Investigaciones	Aumento de alanina aminotransferasa	Aumento de aspartato aminotransferasa, hipercolesterolemia, aumento de enzimas	Hipercalemia

		hepáticas, aumento de proteína C reactiva, aumento de transaminasas, aumento del colesterol en sangre	
--	--	---	--

Convulsiones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En OPTIMUM, se reportaron casos de convulsiones en el 1.4% de los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con el 0.2% de los pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. Se desconoce si estos eventos estaban relacionados con los efectos de la MS, con EVIVORY® o con una combinación de ambos.

Efectos respiratorios

Se observaron reducciones dependientes de la dosis del volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1) en pacientes tratados con EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Efectos respiratorios).

Neoplasias malignas

En OPTIMUM, se reportó un caso de melanoma maligno y dos casos de carcinoma de células basales (0.4%) en los pacientes tratados con EVIVORY® en comparación con un caso de carcinoma de células basales (0.2%) en pacientes que recibieron 14mg de teriflunomida. Se ha reportado un aumento del riesgo de neoplasias malignas cutáneas en asociación con otro modulador del receptor S1P. Los médicos y los pacientes deben permanecer alerta ante el posible desarrollo de neoplasias malignas de la piel. Se debe informar a los pacientes contra la exposición a la luz solar sin protección y evitar la fototerapia concomitante con radiación UV-B o fotoquimioterapia PUVA.

Interacciones:

Terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras

EVIVORY® no se ha estudiado en combinación con terapias antineoplásicas, inmunomoduladoras o inmunosupresoras. Se debe tener precaución durante la administración concomitante debido al riesgo de efectos inmunes aditivos durante dicha terapia y en las semanas posteriores a la administración (ver sección Advertencias y precauciones - Infección).

Al cambiar de medicamentos con efectos inmunitarios prolongados, se debe considerar la vida media y el modo de acción de estos medicamentos para evitar efectos aditivos indeseados sobre el sistema inmunológico (ver sección Advertencias y precauciones - Efectos inmunosupresores aditivos no deseados de un tratamiento previo con terapias inmunosupresoras o inmunomoduladoras).

Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca EVIVORY® no se ha estudiado en pacientes que toman medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Los medicamentos antiarrítmicos de clase Ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) y de clase III (por ejemplo, amiodarona, sotalol) se han asociado con casos de Torsades de Pointes en pacientes con bradicardia. Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, se debe buscar la asesoría de un cardiólogo.

Debido a los posibles efectos aditivos sobre la frecuencia cardíaca, el tratamiento con EVIVORY® generalmente no debe iniciarse en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que prolongan el intervalo QT con propiedades arritmogénicas conocidas, bloqueadores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (por ejemplo, verapamilo, diltiazem) u otros medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca (por ejemplo, digoxina) (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular e Interacciones - Betabloqueadores). Si se considera el tratamiento con EVIVORY®, se debe buscar la

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



asesoría de un cardiólogo en relación con la posible necesidad de cambiar los medicamentos que tienen efectos reductores de la frecuencia cardíaca y cómo monitorear mejor a los pacientes durante el inicio del tratamiento.

Betabloqueadores

Se debe tener precaución cuando se inicie EVIVORY® en pacientes que reciben tratamiento con un betabloqueador debido a los efectos aditivos sobre la disminución de la frecuencia cardíaca; puede ser necesaria la interrupción temporal del tratamiento con betabloqueadores antes de iniciar EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Bradicardia y retrasos en la conducción auriculoventricular). El tratamiento con betabloqueadores puede iniciarse en pacientes que reciben dosis estables de EVIVORY®. En un estudio de interacción farmacológica, se administró un régimen de titulación ascendente de ponesimod (ver sección Posología y administración - Dosis recomendada) a sujetos que recibían propranolol (80 mg) una vez al día en estado estacionario. No se observaron cambios significativos en la farmacocinética de ponesimod o propranolol. En comparación con ponesimod solo, la combinación con propranolol después de la primera dosis de ponesimod (2 mg) tuvo una disminución de 12.4 lpm (IC del 90%: -15.6 a -9.1) de la frecuencia cardíaca media por hora, y con la primera dosis de ponesimod (20 mg) después de la titulación ascendente, se observó una disminución de 7.4 lpm (IC del 90%: -10.9 a -3.9) de la frecuencia cardíaca media por hora.

Vacunas

Las vacunas pueden ser menos efectivas si se administran durante el tratamiento con EVIVORY® y hasta 1 semana después de su discontinuación (ver sección Advertencias y precauciones - Infección).

El uso de vacunas vivas atenuadas puede conllevar el riesgo de infección y, por lo tanto, debe evitarse durante el tratamiento con EVIVORY® y hasta 1 semana después de la discontinuación del tratamiento con EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Infección).

Efecto de otros medicamentos sobre ponesimod

Los estudios in vitro con preparaciones de hígado humano indican que el metabolismo de ponesimod se realiza a través de varios sistemas enzimáticos distintos, que incluyen múltiples enzimas oxidativas CYP450 (CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4F3A y CYP4F12), UGT (principalmente UGT1A1 y UGT2B7) y no enzimas oxidativas CYP450, sin la contribución principal de una sola enzima.

Es poco probable que los medicamentos que son inhibidores de las principales enzimas CYP o UGT impacten la farmacocinética de ponesimod.

La coadministración de EVIVORY® con inductores potentes de CYP3A4 y UGT1A1 puede disminuir la exposición sistémica a ponesimod. No está claro si esta disminución de la exposición sistémica a ponesimod se consideraría de relevancia clínica.

Ponesimod no es un sustrato de los transportadores P-gp, BCRP, OATP1B1 o OATP1B3. Es poco probable que los medicamentos que son inhibidores de los transportadores afecten la PK de ponesimod.

Efectos de ponesimod sobre otros medicamentos

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las investigaciones in vitro indican que con la dosis terapéutica de 20 mg una vez al día, ponesimod y su metabolito M13 no muestran ningún potencial de interacción farmacológica clínicamente relevante para las enzimas CYP o UGT, o transportadores.

Anticonceptivos orales

La coadministración de ponesimod con un anticonceptivo hormonal oral (que contiene 1 mg de noretisterona/noretindrona y 35 µg de etinilestradiol) no mostró una interacción farmacocinética clínicamente relevante con ponesimod. Por lo tanto, no se espera que el uso concomitante de ponesimod disminuya la eficacia de los anticonceptivos hormonales. No se han realizado estudios de interacción con anticonceptivos orales que contienen otros progestágenos; sin embargo, no se espera un efecto de ponesimod sobre su exposición.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Evaluaciones antes de la primera dosis de EVIVORY®

Antes de iniciar el tratamiento con EVIVORY®, evalúe lo siguiente:

Hemograma completo

Revisar los resultados de un hemograma completo (CBC, por sus siglas en inglés) con un recuento diferencial de glóbulos blancos (WBC, por sus siglas en inglés) obtenido en los últimos 6 meses (ver sección Advertencias y precauciones - Infecciones).

Pruebas de función hepática

Revisar los resultados de los niveles de transaminasas y bilirrubina obtenidos en los últimos 6 meses (ver sección Advertencias y precauciones - Lesión hepática).

Prueba de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento en mujeres en edad fértil, debe obtenerse un resultado de prueba de embarazo negativo (ver sección Embarazo y lactancia - Anticoncepción).

Evaluación oftálmica

Obtener una evaluación del fondo de ojo, incluida la mácula (ver sección Advertencias y precauciones - Edema macular).

Evaluación cardíaca

Obtener un electrocardiograma (ECG, por sus siglas en inglés) para determinar si existen anomalías de conducción preexistentes. En pacientes con ciertas afecciones preexistentes, se recomienda la evaluación de un cardiólogo y el monitoreo de la primera dosis (ver sección Posología y administración - Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes y Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular).

Determinar si los pacientes están tomando medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción auriculoventricular (AV) (ver sección Interacciones - Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca y betabloqueadores).

Medicamentos actuales o anteriores

Si los pacientes están tomando terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras, o si existe un historial de uso previo de estos medicamentos, considere los posibles efectos inmunosupresores aditivos no deseados antes de iniciar el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Infecciones e interacciones – Terapias antineoplásicas, inmunosupresoras o inmunomoduladoras).

Vacunaciones

Realizar pruebas a los pacientes para detectar anticuerpos contra el virus de la varicela zoster (VZV, por sus siglas en inglés) antes de iniciar EVIVORY®; se recomienda la vacunación contra el VZV de los pacientes con anticuerpos negativos antes de comenzar el tratamiento con EVIVORY® (ver sección Advertencias y precauciones - Infecciones).

Posología recomendada

Inicio del tratamiento

Se debe utilizar un paquete de inicio para los pacientes que inician el tratamiento con EVIVORY® (ver sección Información farmacéutica - Naturaleza y contenido del envase). Iniciar el tratamiento con EVIVORY® con una titulación de 14 días; comenzar con una tableta de 2 mg por vía oral una vez al día y avanzar con el programa de titulación descrito en la Tabla 2 (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiparritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular).

Tabla 2: Régimen de titulación de la dosis

Día de titulación	Dosis diaria
Día 1 y 2	2 mg
Día 3 y 4	3 mg
Día 5 y 6	4 mg
Día 7	5 mg
Día 8	6 mg
Día 9	7 mg
Día 10	8 mg
Día 11	9 mg
Día 12, 13 y 14	10 mg

Si se interrumpe la titulación de la dosis, se deben seguir las instrucciones sobre dosis omitidas (ver sección Posología y administración - Dosis omitida).

Dosis de mantenimiento

Una vez finalizada la titulación de la dosis (ver sección Posología y administración - Inicio del tratamiento), la dosis de mantenimiento recomendada de EVIVORY® es de una tableta de 20 mg por vía oral una vez al día.

Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes

Dado que el inicio del tratamiento con EVIVORY® da como resultado una disminución de la frecuencia cardíaca (HR, por sus siglas en inglés), se recomienda el monitoreo de la primera dosis durante 4 horas en pacientes con bradicardia sinusal [HR menor de 55 latidos por minuto (lpm)], bloqueo AV de primer o segundo grado [Mobitz tipo I] o antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca ocurridos más de 6 meses antes del inicio del tratamiento y en condición estable (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiparritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular y Efectos farmacodinámicos).

Monitoreo durante 4 horas de la primera dosis

Administrar la primera dosis de EVIVORY® en un entorno donde se disponga de recursos para manejar adecuadamente la bradicardia sintomática.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Monitorear a los pacientes durante 4 horas después de la primera dosis para detectar signos y síntomas de bradicardia con un mínimo de mediciones de pulso y presión arterial cada hora. Obtener un ECG en estos pacientes al final del período de observación de 4 horas.

Monitoreo adicional después de un monitoreo de 4 horas

Si alguna de las siguientes anomalías está presente después de 4 horas (incluso en ausencia de síntomas), continúe monitoreando hasta que se resuelva la anomalía:

- La frecuencia cardíaca 4 horas después de la dosis es inferior a 45 lpm.
- La frecuencia cardíaca 4 horas después de la dosis está en el valor más bajo después de la dosis, lo que sugiere que es posible que no se haya producido el efecto farmacodinámico máximo sobre el corazón.
- El ECG 4 horas después de la dosis muestra un nuevo bloqueo AV de segundo grado o superior.

Si aparecen bradicardia sintomática, bradiarritmia o síntomas relacionados con la conducción después de la dosis, o si el ECG 4 horas después de la dosis muestra un nuevo bloqueo AV de segundo grado o mayor o un QTc mayor o igual a 500 mseg, debe iniciarse el manejo adecuado, comenzar el monitoreo continuo del ECG y continuar el monitoreo hasta que los síntomas se hayan resuelto si no se requiere tratamiento farmacológico. Si se requiere tratamiento farmacológico, continuar con el monitoreo durante la noche y repetir el monitoreo 4 horas después de la segunda dosis.

Se debe buscar el consejo de un cardiólogo para determinar la estrategia de monitoreo más adecuada (que puede incluir el monitoreo nocturno) durante el inicio del tratamiento, si se considera el tratamiento con EVIVORY® en pacientes:

- Con algunas afecciones cardíacas y cerebrovasculares preexistentes (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular).
- Con un intervalo QTc prolongado antes de la dosificación o durante la observación de 4 horas, o con riesgo adicional de prolongación del QT, o en una terapia concurrente con medicamentos que prolongan el QT con un riesgo conocido de torsades de pointes (ver sección Advertencias y precauciones - Bradiarritmia y retrasos en la conducción auriculoventricular e Interacciones – Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca).
- Pacientes con terapia concurrente con medicamentos que puedan disminuir la frecuencia cardíaca o la conducción AV (ver sección Interacciones - Medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que prolongan el intervalo QT, medicamentos que pueden disminuir la frecuencia cardíaca y betabloqueadores).

Dosis omitidas

Debe evitarse la interrupción durante el tratamiento, especialmente durante la titulación, sin embargo:

- si se omiten menos de 4 dosis consecutivas, reanudar el tratamiento con la primera dosis omitida.
- si se omiten 4 o más dosis consecutivas, reiniciar el tratamiento con el régimen de titulación del día 1 (nuevo paquete de inicio).

Durante el inicio o mantenimiento del tratamiento, si es necesario reiniciar el tratamiento con el régimen de titulación del día 1, se debe completarse el monitoreo de la primera dosis en los pacientes para quienes se recomienda (ver sección Posología y administración - Monitoreo de la primera dosis en pacientes con ciertas afecciones cardíacas preexistentes).

Poblaciones especiales

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos (18 años de edad o menos)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de EVIVORY® en pacientes pediátricos de 18 años de edad y menores.

Adultos mayores (65 años de edad o más)

Los estudios clínicos de ponesimod no incluyeron pacientes de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes, por lo tanto, EVIVORY® debe utilizarse con precaución en esta población (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Edad).

Insuficiencia renal

Según los estudios de farmacología clínica, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de leve a severa (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia renal).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Con base en los estudios de farmacología clínica en sujetos adultos con insuficiencia hepática moderada o severa, el AUC_{0-∞} de ponesimod aumentó 2.0 y 3.1 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se recomienda EVIVORY® en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh clase B y C, respectivamente), ya que el riesgo de reacciones adversas puede ser mayor (ver sección Propiedades farmacocinéticas - Poblaciones especiales, Insuficiencia hepática).

Administración

EVIVORY® debe administrarse por vía oral una vez al día. La tableta debe ingerirse entera. EVIVORY® se puede tomar con o sin alimentos.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inseto CCDS 11 de Mayo 2021 PGR: 2.0 allegado mediante radicación inicial
- Información para Prescribir CCDS 11 de Mayo 2021 PGR: 2.0 allegado mediante radicación inicial

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.28. PREVYMIS 240 MG TABLETAS

Expediente : 20194849
Radicado : 20201250380 / 20211145209 / 20211109856 / 20211190656
Fecha : 20/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia SAS

Composición:
Cada Tableta contiene 240mg de Letermovir

Forma farmacéutica: Tableta

Indicaciones: (Del Documento)

Prevymis (letermovir) está indicado para la profilaxis de la reactivación del citomegalovirus (CMV) y de la enfermedad causada por este virus en adultos seropositivos para el CMV [R+] receptores de un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH).

Contraindicaciones: (Del Documento)

Prevymis está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a letermovir o a cualquiera de sus ingredientes inactivos.

Pimozida

La administración concomitante de Prevymis puede dar como resultado un aumento en las concentraciones de pimozida, debido a la inhibición del citocromo P450 (CYP3A) por letermovir, lo que lleva a una prolongación del intervalo QT y *torsade de pointes*.

Alcaloides del ergot

La administración concomitante de Prevymis puede resultar en un incremento en las concentraciones de alcaloides del ergot (ergotamina y dihidroergotamina), debido a la inhibición del CYP3A por letermovir, lo que puede provocar ergotismo.

Ciclosporina con pitavastatina o simvastatina

La administración concomitante de Prevymis en combinación con ciclosporina puede resultar en un incremento significativo en las concentraciones de pitavastatina o simvastatina, lo que puede llevar a miopatía o rhabdomiólisis.

Precauciones y advertencias:

Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

El uso concomitante de Prevymis y ciertos fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente importantes, algunas de las cuales pueden provocar:

- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por una mayor exposición de fármacos concomitantes o de Prevymis.
- Disminución significativa de las concentraciones plasmáticas del fármaco concomitante, lo que puede llevar a una reducción del efecto terapéutico del fármaco concomitante.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución cuando se utiliza Prevmis con fármacos que son sustratos del CYP3A con intervalos terapéuticos estrechos (por ejemplo, alfentanilo, fentanilo y quinidina), debido a que la administración conjunta puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de los sustratos del CYP3A. Se recomienda la supervisión cercana y/o el ajuste de la dosis de los sustratos de CYP3A administrados conjuntamente.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Adultos seropositivos a CMV, Receptores [R+] de un HSCT Alogénico

Se evaluó la seguridad de Prevmis en un estudio Fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (P001), en el cual 565 sujetos fueron aleatorizados y tratados con Prevmis (N=373) o con placebo (N=192) hasta la Semana 14 post-trasplante, y se les dio seguimiento para seguridad hasta la Semana 24 post-trasplante.

Las reacciones adversas más comúnmente reportadas que se presentaron en por lo menos el 1% de los sujetos en el grupo de Prevmis hasta la Semana 24 después del trasplante y con una frecuencia mayor que con placebo fueron: náusea, diarrea y vómito (Tabla 2).

Tabla 2: Estudio P001, Reacciones Adversas Reportadas en $\geq 1\%$ de receptores de HSCT en el Grupo de Prevmis y con una Frecuencia Mayor que con Placebo hasta la Semana 24 Post-Trasplante

Reacción Adversa	Prevmis (N=373)	Placebo (N=192)
náusea	7.2%	3.6%
diarrea	2.4%	1.0%
vómito	1.9%	1.0%

En un sujeto se reportó hipersensibilidad como reacción adversa no grave con Prevmis.

En general, proporciones similares de sujetos en cada grupo discontinuaron el medicamento de estudio debido a alguna reacción adversa (4.8% con Prevmis frente a 3.6% con placebo). Las reacciones adversas reportadas más frecuentemente, que provocaron la discontinuación de Prevmis fueron náusea (1.6%), vómito (0.8%) y dolor abdominal (0.5%).

Anormalidades de Laboratorio

En general, el porcentaje de sujetos con cambios potencialmente clínicamente significativos en valores de laboratorio (p. ej. hematología, química y funciones renal y hepática) fue similar en los grupos de Prevmis y de placebo. No hubo diferencias en la incidencia de o del tiempo hasta el injerto entre los grupos de Prevmis y de placebo.

Se evaluaron los biomarcadores de toxicidad testicular en sujetos varones en P001. Los cambios desde el inicio del estudio en las hormonas sexuales masculinas (inhibina B, hormona luteinizante (LH), hormona folículo-estimulante (FSH) y testosterona séricas) fueron similares en los grupos de Prevmis y de placebo.

Interacciones:

Efectos de Otros Fármacos sobre Prevmis

Letermovir es un sustrato de transportadores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1/3 (OATP1B1/3) y glicoproteínas P (P-gp por sus siglas en inglés) y enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (uridinadifosfato glucuroniltransferasa) 1A1/3 (UGT1A1/3). La

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



co-administración de Prevymis con fármacos que son inhibidores de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en incrementos en las concentraciones plasmáticas de letermovir. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis recomendada de Prevymis es de 240 mg una vez al día.

No se recomienda la administración conjunta de Prevymis con inductores fuertes y moderados de transportadores (por ejemplo, P-gp) y/o enzimas (por ejemplo, UGT) debido a la posibilidad de una disminución en las concentraciones plasmáticas de letermovir.

La administración concomitante de rifampicina dio lugar a un aumento inicial en las concentraciones plasmáticas de letermovir (debido a la inhibición de OATP1B1 / 3) que no es clínicamente relevante, seguido de una disminución clínicamente relevante en las concentraciones plasmáticas de letermovir con la administración conjunta continuada de rifampina.

Efectos de Prevymis sobre Otros Fármacos

La co-administración de Prevymis con midazolam resulta en un incremento en las concentraciones plasmáticas de midazolam, lo que indica que letermovir es un inhibidor moderado del CYP3A. La co-administración de Prevymis con fármacos que son sustratos del CYP3A puede resultar en aumentos clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de los sustratos CYP3A administrados conjuntamente.

Letermovir es un inhibidor de los transportadores OATP1B1/3. La administración conjunta de Prevymis con fármacos que son sustratos de los transportadores OATP1B1/3 puede resultar en un incremento clínicamente importante de las concentraciones plasmáticas de los sustratos OATP1B1/3 administrados conjuntamente.

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras potenciales

Si se realizan ajustes en la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con Prevymis, se deben volver a ajustar las dosis, después de que el tratamiento con Prevymis finalice.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre los sustratos del CYP3A puede ser similar a un inhibidor potente del CYP3A. Consulte la información para prescribir para la dosificación de sustratos del CYP3A con un inhibidor potente del CYP3A.

Cuando Prevymis se administre de forma conjunta con ciclosporina, el efecto combinado sobre agentes que son tanto sustratos del CYP3A como de OATP1B1/3 puede ser diferente del que sucede cuando se administran con Prevymis solo. Consulte la información para prescribir de ambos, el fármaco co-administrado y ciclosporina.

La Tabla 1 proporciona una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con Prevymis o son interacciones medicamentosas predichas que pueden ocurrir con Prevymis.

Tabla 1: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Importantes: se Puede Recomendar Alteración en la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o de Interacciones Predichas*

Clase Farmacológica Concomitante y/o Vía de	Efecto sobre la Concentración†	Comentario Clínico
---	--------------------------------	--------------------

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depuración: Nombre del Fármaco		
Anti-arrítmicos		
amiodarona	↑ amiodarona	La co-administración de Prevymis con amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de amiodarona. Durante la co-administración se recomienda un monitoreo estrecho buscando eventos adversos relacionados con amiodarona. Monitoreo frecuente de las concentraciones de amiodarona.
Antibióticos		
Nafcilina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con nafcilina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y nafcillin.
Anticoagulantes		
Warfarina [#]	↓ Concentraciones de Warfarina	La administración conjunta de Prevymis con warfarina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de Warfarina Se debe realizar un monitoreo frecuente de INR mientras la warfarina se coadministra con Prevymis [§] .
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con carbamazepina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y carbamazepina.
Fenobarbital	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con fenobarbital puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenobarbital.
Fenitoína	↓ letermovir ↓ Fenitoína	La administración conjunta de Prevymis con fenitoína puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. Prevymis puede disminuir las concentraciones plasmáticas de fenitoína. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y fenitoína.
Antidiabéticos		
gliburida	↑ gliburida	La administración conjunta de Prevymis con gliburida puede incrementar la concentración plasmática de gliburida. Se recomienda un monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa [§] .
Antifúngicos		

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



voriconazol [†]	↓ voriconazol	La co-administración de Prevymis con voriconazol disminuye las concentraciones plasmáticas de voriconazol. Si es necesaria la administración concomitante, se recomienda la supervisión estrecha buscando una reducción en la eficacia de voriconazol [§] .
Antimicobacterianos		
Rifabutina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifabutina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifabutina
Rifampicina [‡]	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con rifampicina disminuye las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y rifampicina.
Antipsicóticos		
Tioridazina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con tioridazina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y tioridazina
Antagonistas de endotelina		
Bosentan	↓ letermovir	Co-administration of Prevymis with bosentan may decrease plasma concentrations of letermovir. Co-administration of Prevymis and bosentan is not recommended.
Productos Herbales		
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con la hierba de San Juan puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y la hierba de San Juan.
Medicamentos para el tratamiento del Virus de la inmunodeficiencia humana		
Efavirenz	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con efavirenz puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y efavirenz.
Etravirina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nevirapina	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y etravirina.
Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La co-administración de Prevymis con atorvastatina incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina. Los eventos adversos asociados con estatinas, como miopatía, deben monitorearse estrechamente. La dosis de atorvastatina no debe exceder de 20 mg al día cuando se co-administre con Prevymis [§] .
pitavastatina, simvastatina	↑ pitavastatina ↑ simvastatina	No se recomienda la co-administración de Prevymis y pitavastatina o simvastatina. Cuando Prevymis se administra en conjunto con ciclosporina, está contraindicado el uso ya sea de pitavastatina o de simvastatina [ver 3 CONTRAINDICACIONES].
Otros inhibidores de HMG-CoA reductasa Ejemplos: fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina	↑ concentraciones de los inhibidores de HMG-CoA reductasa	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de las estatinas. Se deben monitorear estrechamente los eventos adversos asociados con estatinas, tales como miopatía. Puede ser necesario un ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Inmunosupresores		
ciclosporina [‡]	↑ ciclosporina ↑ letermovir	La co-administración de Prevymis con ciclosporina incrementa las concentraciones de letermovir y de ciclosporina. Si Prevymis se administra conjuntamente con ciclosporina (un inhibidor potente de OATP1B1/3), la dosis de Prevymis debe reducirse a 240 mg una vez al día [ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.3 Ajuste de Dosis en Adultos]. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de ciclosporina en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de ciclosporina según corresponda [§] .
sirolimus [‡]	↑ sirolimus	La co-administración de Prevymis con sirolimus incrementa las concentraciones de sirolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		concentraciones de sirolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de sirolimus según corresponda [§] .
tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de Prevymis con tacrolimus incrementa las concentraciones plasmáticas de tacrolimus. Se debe realizar un monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, durante y al discontinuar Prevymis, y se debe ajustar la dosis de tacrolimus, según corresponda [§] .
Inhibidores de la bomba de protones		
omeprazol, pantoprazol	↓ omeprazol ↓ pantoprazol	La co-administración de Prevymis con estos inhibidores de la bomba de protones (PPI, por sus siglas en inglés, <i>proton pump inhibitors</i>), puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los PPIs. Pueden ser necesarios monitoreo clínico y ajuste de la dosis cuando se co-administren con Prevymis [§] .
Agentes promotores de la vigilia		
Modafinilo	↓ letermovir	La administración conjunta de Prevymis con modafinilo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de letermovir. No se recomienda la administración conjunta de Prevymis y modafinil.
Substratos del CYP2C8[¶]		
Ejemplos: repaglinida rosiglitazona	↑ concentraciones de los substratos del CYP2C8	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP2C8. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de glucosa, durante la co-administración de repaglinida o rosiglitazona [§] .
Substratos del CYP3A[¶]		
Ejemplos: alfentanilo, fentanilo, midazolam [‡] , quinidina	↑ concentraciones de los substratos del CYP3A	Prevymis puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los substratos del CYP3A. Cuando Prevymis se co-administre con un sustrato del CYP3A, consulte la información para prescribir para la dosificación del sustrato del CYP3A con un inhibidor moderado del CYP3A [§] . Se recomienda monitoreo frecuente buscando reacciones adversas relacionadas a estos agentes, durante la co-administración. Es posible que sea necesario un ajuste de la dosis de los sustratos del CYP3A [§] [ver 4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, 4.1 Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico debido a Interacciones Medicamentosas].
* Esta tabla no es completamente inclusiva.		

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



† ↓ =disminución, † =incremento

‡ Se han estudiado estas interacciones.

§ Consultar la información para prescribir correspondiente.

¶ Con base en un modelo farmacocinético basado fisiológicamente.

Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con Prevymis

No se prevé ninguna interacción medicamentosa clínicamente importante cuando Prevymis se co-administre con inhibidores (P-gp).

No hubo cambios clínicamente importantes en las concentraciones plasmáticas de digoxina, un sustrato de la P-gp y de aciclovir, un sustrato de OAT3, después de la co-administración con Prevymis en los estudios clínicos.

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre letermovir y los fármacos siguientes: mofetil micofenolato, fluconazol, posaconazol y anticonceptivos orales. No son necesarios ajustes de dosis cuando se utiliza Prevymis con estos fármacos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

General

Prevymis Tabletas

- Administrar con o sin alimentos.
- Deglutir las tabletas enteras. No dividir, triturar ni masticar.

Dosis Omitida

Instruir a los pacientes que, si omiten alguna dosis de Prevymis, deben tomarla tan pronto como se acuerden. Si no lo recuerdan hasta que es hora de la siguiente dosis, indicarles que omitan la dosis que no tomaron y vuelvan al esquema regular. Instruir a los pacientes que no dupliquen su siguiente dosis ni tomen más de la dosis prescrita.

Dosis Recomendada en Adultos

La dosis recomendada de Prevymis es de 480 mg, administrados una vez al día.

Se debe comenzar con Prevymis después del HSCT. Se puede iniciar con Prevymis el día del trasplante y a más tardar 28 días después del mismo. Se puede iniciar con Prevymis antes o después del injerto. Continuar con Prevymis durante 100 días después del trasplante.

Ajuste de Dosis en Adultos

Si se administra Prevymis de manera conjunta con ciclosporina, se debe disminuir la dosis de Prevymis a 240 mg, una vez al día

- Si se inicia tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe disminuir la dosis siguiente de Prevymis a 240 mg una vez al día.
- Si se suspende el tratamiento con ciclosporina después de comenzar con Prevymis, se debe aumentar la siguiente dosis de Prevymis a 480 mg una vez al día.
- Si se interrumpe de manera temporal la dosificación de ciclosporina debido a altos niveles de ciclosporina, no es necesario ajustar la dosis de Prevymis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes Pediátricos

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Prevyms en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevyms con base en la edad.

Insuficiencia Renal

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevyms en insuficiencia renal.

Insuficiencia Hepática

No se requiere de ningún ajuste de la dosis de Prevyms en insuficiencia hepática de leve (Child-Pugh Clase A) a moderada (Child-Pugh Clase B). No se recomienda Prevyms para pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C).

No se recomienda Prevyms en pacientes con insuficiencia hepática moderada combinada con insuficiencia renal moderada o grave.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021007940 emitido mediante Acta No. 06 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.1.1.7, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211109856
- Información para prescribir allegada mediante radicado No. 20211109856

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.29. ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 100MG

Expediente : 20212006
Radicado : 20211195228
Fecha : 24/09/2021
Interesado : Productos Roche. S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene 100 mg de Entrectinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tumores sólidos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

Contraindicaciones:

Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.

En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Trastornos cognitivos

En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.

Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Fracturas

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



afectada, mientras que en los pacientes pediátricos las fracturas se han registrado en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismo alguno. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Toxicidad embriofetal

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Ver Trastornos de la fecundidad.

Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek. Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto.

Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos.

Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años.

Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 504 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 475 pacientes con tumores con fusión de NTRK, reordenamiento de ROS1 o reordenamiento de ALK en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 29 pacientes pediátricos con tumores sólidos (27 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-NG y 2 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-2). De ellos, 1 paciente era menor de 1 año, 21 pacientes tenían de 2 a 11 años y 7 pacientes tenían de 12 a 17 años.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: 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 ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 504		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado ≥ 3 (%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹⁴	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema ⁶	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor ⁷	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	42,9	0,4	Muy frecuente
Diarrea	33,5	2,6	Muy frecuente
Náuseas	32,1	0,8	Muy frecuente
Vómitos	23,2	1,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,1	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,1	0,4	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	42,3	0,4	Muy frecuente
Mareo ⁵	39,7	1,2	Muy frecuente
Disestesia ³	29,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos cognitivos ¹	24,2	4,4	Muy frecuente
Cefalea	17,5	1,0	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica ²	15,7	1,0	Muy frecuente
Ataxia ⁴	15,7	0,8	Muy frecuente
Trastornos del sueño ¹⁶	13,5	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo ¹⁷	9,1	0,6	Frecuente
Síncope	4,6	3,0	Frecuente
Trastornos respiratorios			
Disnea	27,0	5,8 [†]	Muy frecuente
Tos	21,4	0,6	Muy frecuente
Trastornos de la sangre			
Anemia	28,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia ¹⁰	11,3	4,4	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Peso aumentado	26,4	7,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11,9	0,2	Muy frecuente
Hiperuricemia	9,1	1,8	Frecuente
Deshidratación	7,9	1,0	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2 [†]	Poco frecuente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	25,4	0,6	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos			
Mialgia	19,6	0,6	Muy frecuente
Artralgia	19,0	0,6	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,3	1,2	Muy frecuente
Fracturas ¹¹	6,2	2,4	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	17,5	3,6	Muy frecuente
ALT elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección pulmonar ⁸	13,1	6,0*	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,6	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Visión borrosa ¹³	11,9	0,4	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹²	11,5	1,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión ¹⁵	16,5	2,4	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁹	3,0	2,2	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,6	Frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

¹ Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.

² Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica

³ Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha

⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural

⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

⁸ Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

⁹ Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

¹¹ Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de húmero, fractura de pie, fractura de tobillo, fractura del cuello femoral, fractura por sobrecarga, fractura de peroné, fractura, fractura de costilla, fractura de la columna vertebral, fractura de muñeca, fractura de fémur, fractura patológica.

¹² Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

¹³ Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

¹⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

¹⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

¹⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

¹⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios en el estado mental (1,2%), alucinación (1,0%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En la población pediátrica, el 3,4% (1/29) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (29,7%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (23,1%).

Fracturas

Presentaron fracturas el 5,3% (N = 475) de los pacientes adultos y el 20,7% (N = 29) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial). Dos pacientes pediátricos presentaron fracturas del cuello femoral bilaterales. En ningún paciente se retiró Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída o de otro traumatismo en la zona afectada. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,42 meses (intervalo: 0,26-18,5 meses) en los adultos.

Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 36,0% de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

En los pacientes pediátricos, todas las fracturas tuvieron lugar en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,38 meses (intervalo: 1,77-7,39 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 33,3% de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas.

Ataxia

Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,36 meses (intervalo: 0,03- 28,19 meses) y la mediana de la duración fue de 0,66 meses (intervalo: 0,03- 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (23,8%) que en los pacientes menores de 65 años (12,8%).

Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 17 (4,0%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 12 (2,8%) pacientes tenían un intervalo QTcF mayor o igual que 500 ms.

Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,49 meses (intervalo: 0,03- 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,07- 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y alteración visual (1,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,87 meses (intervalo: 0,03-21,59 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,02 meses (intervalo: 0,03-14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave.

Alteración analítica ¹	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 504 ²	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) ³
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	94,8	3,1
Hiperuricemia	50,8	6,8
AST elevada	43,3	3,3
ALT elevada	38,4	3,1
Análisis hematológico		
Cifra de neutrófilos disminuida	27,8	6,3
Hemoglobina disminuida	65,7	9,2

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.
¹ Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento.
² Creatinina en sangre: N = 480; AST: N = 478; ALT: N = 479; hiperuricemia: N = 382; neutrófilos: N = 457; hemoglobina: N = 487.
³ Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.

Experiencia poscomercialización

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No procede.

Interacciones:

Efectos del entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitorio débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibitoria de la P-gp.

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la $C_{máx}$ de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

Sustratos de otros transportadores

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic aniontransporting polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%).

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ($\geq 0,6$) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

Tumores sólidos

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado.

Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

CPNM

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

Pacientes adultos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m² por vía oral, una vez al día (v. tabla 1).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m ²	100 mg
0,51-0,80 m ²	200 mg
0,81-1,10 m ²	300 mg
1,11-1,50 m ²	400 mg
≥1,51 m ²	600 mg

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos

Esquema de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día

Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana**
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana*
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día

* 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo.
** 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos.



Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 2 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.
Trastornos cognitivos	Grado ≥ 2	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida.Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo.En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Elevación de las transaminasas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales.Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<ul style="list-style-type: none">• Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.• Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.• Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none">• Retirar permanentemente Rozlytrek.
Hiperuricemia	Sintomática o de grado 4	<ul style="list-style-type: none">• Instaurar tratamiento hipouricemiante.• Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas.• Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.
Insuficiencia cardíaca congestiva	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none">• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1.• Reanudar la administración con una dosis reducida.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none">• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1.• Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.
Prolongación del intervalo QT	QTc de 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none">• Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial.• Reanudar la administración con la misma dosis.
	QTc >500 ms	<ul style="list-style-type: none">• Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<p>intervalo QTc recupere el valor inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT. • Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.
	Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave	<ul style="list-style-type: none"> • Retirar permanentemente Rozlytrek.
Otras reacciones adversas de trascendencia clínica	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales. • Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. • Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. • Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
<p>* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, <i>National Cancer Institute</i>) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).</p>		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

Pacientes adultos

El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.

Pacientes pediátricos

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos.

Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal (mg/m²), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).

Uso en geriatría

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

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Otras poblaciones especiales de pacientes

Etnias

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211195228

Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211195228

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.30. ROZLYTREK CÁPSULAS DURAS 200MG

Expediente : 20212494
Radicado : 20211200446
Fecha : 01/10/2021
Interesado : Productos Roche. S.A

Composición:

Cada cápsula dura contiene 200 mg de Entrectinib

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Tumores sólidos

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión del gen del receptor tirosina-cinasa neurotrófico (NTRK) que hayan presentado progresión tras recibir tratamientos previos, o como tratamiento inicial cuando no haya tratamientos convencionales aceptables.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM)

Rozlytrek está indicado como tratamiento de pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento del protooncogén del receptor tirosina-cinasa ROS1.

Contraindicaciones:

Rozlytrek está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al entrectinib o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones y advertencias:

Insuficiencia cardíaca congestiva

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en los ensayos clínicos realizados con Rozlytrek. Estas reacciones se observaron en pacientes con o sin antecedentes de cardiopatía y se resolvieron al administrarse tratamiento con diuréticos o al reducir la dosis o interrumpir la administración de Rozlytrek.

En los pacientes con síntomas o con factores de riesgo de ICC conocidos, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek. Los pacientes tratados con Rozlytrek deben someterse a una vigilancia estricta, y los que presenten signos y síntomas de ICC, como disnea o edema, deben ser evaluados y tratados según proceda desde el punto de vista clínico.

Según sea la intensidad de la ICC, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Trastornos cognitivos

En ensayos clínicos con Rozlytrek, se han notificado casos de trastornos cognitivos, como confusión, cambios del estado mental, deterioro de la memoria y alucinaciones (véase

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas). Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos de cambios cognitivos.

Según sea la intensidad del trastorno cognitivo, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Se debe advertir a los pacientes acerca de la posibilidad de que aparezcan cambios cognitivos con el tratamiento con Rozlytrek. A los pacientes que presenten síntomas de trastornos cognitivos se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Fracturas

Rozlytrek aumenta el riesgo de fracturas (véase la descripción de las reacciones adversas específicas). Se debe evaluar cuanto antes a los pacientes con signos o síntomas de fracturas (por ejemplo, dolor, alteraciones de la movilidad, deformidad). En los pacientes adultos, algunas fracturas se producen en caso de caída o de traumatismo en la zona afectada, mientras que en los pacientes pediátricos las fracturas se han registrado en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismo alguno. No hay datos acerca de los efectos de Rozlytrek sobre la consolidación de fracturas conocidas y el riesgo de aparición de futuras fracturas. En la mayoría de los pacientes pediátricos se mantuvo el tratamiento con Rozlytrek y se produjo la consolidación de la fractura.

Prolongación del intervalo QT

En pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos, se han observado casos de prolongación del intervalo QT.

Se debe evitar el uso de Rozlytrek en pacientes con síndrome del intervalo QT prolongado congénito y en los pacientes que tomen medicamentos que se sepa que prolongan el intervalo QT. Se recomienda hacer una evaluación ECG al inicio y controlar periódicamente los ECG y los electrolitos.

Según sea la intensidad de la prolongación del intervalo QTc, el tratamiento con Rozlytrek debe modificarse tal como se describe en la tabla 4 del apartado Posología y forma de administración.

Toxicidad embriofetal

Dados los resultados de estudios en animales, Rozlytrek puede producir daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Cuando se administró a ratas preñadas, Rozlytrek produjo toxicidad materna y para el desarrollo con exposiciones que eran 2,3 veces superiores a la exposición en el ser humano (según el ABC) con la dosis recomendada.

Se advertirá a las mujeres que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto. Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Rozlytrek puede influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. A los pacientes que presenten reacciones adversas cognitivas, síncope, visión borrosa o mareo durante el tratamiento con Rozlytrek, se les debe advertir que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se resuelvan los síntomas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Uso en poblaciones especiales

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Fecundidad

Ver Trastornos de la fecundidad.

Prueba de embarazo

Antes de comenzar el tratamiento con Rozlytrek, las pacientes con capacidad de procrear deben hacerse una prueba de embarazo bajo supervisión médica.

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en las 5 semanas siguientes a la última dosis de Rozlytrek. Dada la posibilidad de genotoxicidad, los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad de procrear deben usar métodos anticonceptivos sumamente eficaces durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la última dosis de Rozlytrek.

Embarazo

Se debe advertir a las pacientes con capacidad de procrear que eviten el embarazo mientras sigan tratamiento con Rozlytrek. No hay datos disponibles sobre el uso de Rozlytrek en embarazadas. Dados los resultados de los estudios con entrectinib en animales y su mecanismo de acción, Rozlytrek puede causar daños fetales cuando se administra a embarazadas. Se advertirá a los pacientes que estén recibiendo Rozlytrek de la posibilidad de daño para el feto.

Se debe indicar a las pacientes que se pongan en contacto con el médico si se quedan embarazadas.

Parto

No se ha determinado la seguridad del uso de Rozlytrek durante el parto.

Lactancia

No se sabe si el entrectinib o sus metabolitos se excretan en la leche humana. No se ha realizado ningún estudio para evaluar los efectos de Rozlytrek en la producción de leche o su presencia en la leche materna. Puesto que no se conoce si existe posibilidad de daño para el lactante amamantado, se debe advertir a las madres que dejen de amamantar durante el tratamiento con Rozlytrek.

Uso en pediatría

Se han estudiado la seguridad y la eficacia de Rozlytrek en pacientes pediátricos. Además, el uso de Rozlytrek en pacientes pediátricos está respaldado por la extrapolación a la población pediátrica de los datos indicativos obtenidos en ensayos clínicos en adultos, la cual se basa en los datos farmacocinéticos poblacionales que demuestran que la exposición al fármaco es similar en los pacientes adultos y los pacientes pediátricos.

Rozlytrek se ha asociado a una incidencia mayor de fracturas esqueléticas en los pacientes pediátricos en comparación con los pacientes adultos.

Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la seguridad ni en la eficacia entre los pacientes ≥ 65 años y los pacientes más jóvenes. No es necesario ajustar la dosis en los pacientes ≥ 65 años.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disfunción renal

Dados los resultados del análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico de Rozlytrek, un total de 504 pacientes recibieron Rozlytrek en 4 ensayos clínicos (ALKA, STARTRK-1, STARTRK-2 y STARTRK-NG). La seguridad de Rozlytrek se evaluó en un análisis conjunto de estos 4 ensayos clínicos. La mediana de la duración de la exposición a Rozlytrek fue de 5,5 meses.

La seguridad de Rozlytrek en pacientes adultos se ha evaluado en un total de 475 pacientes con tumores con fusión de NTRK, reordenamiento de ROS1 o reordenamiento de ALK en los estudios ALKA, STARTRK-1 y STARTRK-2.

La seguridad de Rozlytrek se ha evaluado en 29 pacientes pediátricos con tumores sólidos (27 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-NG y 2 pacientes incluidos en el estudio STARTRK-2). De ellos, 1 paciente era menor de 1 año, 21 pacientes tenían de 2 a 11 años y 7 pacientes tenían de 12 a 17 años.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 5 se presenta un resumen de las reacciones adversas (RA) registradas en pacientes adultos y pediátricos tratados con Rozlytrek. Las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos se enumeran por categoría del MedDRA de órgano, aparato o sistema afectado (en inglés: system organ class [SOC]). Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: 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 ($< 1/10\ 000$).

Tabla 5 Resumen de las reacciones adversas que se registraron en pacientes tratados con Rozlytrek en ensayos clínicos (población del análisis conjunto de la seguridad)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Categoría de órgano, aparato o sistema Reacción adversa	Rozlytrek N = 504		Categoría de frecuencia (Todos los grados)
	Todos los grados (%)	Grado ≥3 (%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga ¹⁴	45,0	5,0	Muy frecuente
Edema ⁶	37,3	1,4	Muy frecuente
Dolor ⁷	24,4	1,6	Muy frecuente
Pirexia	20,0	0,8	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Estreñimiento	42,9	0,4	Muy frecuente
Diarrea	33,5	2,6	Muy frecuente
Náuseas	32,1	0,8	Muy frecuente
Vómitos	23,2	1,2	Muy frecuente
Dolor abdominal	11,1	0,6	Muy frecuente
Disfagia	10,1	0,4	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Disgeusia	42,3	0,4	Muy frecuente
Mareo ⁵	39,7	1,2	Muy frecuente
Disestesia ³	29,0	0,2	Muy frecuente
Trastornos cognitivos ¹	24,2	4,4	Muy frecuente
Cefalea	17,5	1,0	Muy frecuente
Neuropatía sensitiva periférica ²	15,7	1,0	Muy frecuente
Ataxia ⁴	15,7	0,8	Muy frecuente
Trastornos del sueño ¹⁶	13,5	0,4	Muy frecuente
Trastornos del estado de ánimo ¹⁷	9,1	0,6	Frecuente
Síncope	4,6	3,0	Frecuente
Trastornos respiratorios			
Disnea	27,0	5,8 [†]	Muy frecuente
Tos	21,4	0,6	Muy frecuente
Trastornos de la sangre			
Anemia	28,2	9,7	Muy frecuente
Neutropenia ¹⁰	11,3	4,4	Muy frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Peso aumentado	26,4	7,3	Muy frecuente
Apetito disminuido	11,9	0,2	Muy frecuente
Hiperuricemia	9,1	1,8	Frecuente
Deshidratación	7,9	1,0	Frecuente
Síndrome de lisis tumoral	0,2	0,2 [†]	Poco frecuente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios			
Creatinina en sangre elevada	25,4	0,6	Muy frecuente
Trastornos musculoesqueléticos			
Mialgia	19,6	0,6	Muy frecuente
Artralgia	19,0	0,6	Muy frecuente
Debilidad muscular	12,3	1,2	Muy frecuente
Fracturas ¹¹	6,2	2,4	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
AST elevada	17,5	3,6	Muy frecuente
ALT elevada	16,1	3,4	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección pulmonar ⁸	13,1	6,0*	Muy frecuente
Infección urinaria	12,7	2,6	Muy frecuente
Trastornos oculares			
Visión borrosa ¹³	11,9	0,4	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción ¹²	11,5	1,4	Muy frecuente
Trastornos vasculares			
Hipotensión ¹⁵	16,5	2,4	Muy frecuente
Trastornos cardíacos			
Insuficiencia cardíaca congestiva ⁹	3,0	2,2	Frecuente
QT prolongado	2,0	0,6	Frecuente

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.

* Grados 3-5, incluidas las reacciones adversas mortales (incluidas 2 reacciones de neumonía, 2 reacciones de disnea y 1 reacción de síndrome de lisis tumoral).

¹ Incluye los siguientes términos preferentes: trastorno cognitivo, estado confusional, trastorno de la atención, deterioro de la memoria, amnesia, cambios del estado mental, alucinación, delirio, «alucinación visual» y trastorno mental.

² Incluye los siguientes términos preferentes: neuralgia, neuropatía periférica, neuropatía motora periférica, neuropatía sensitiva periférica

³ Incluye los siguientes términos preferentes: parestesia, hiperestesia, hipoestesia, disestesia.

⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: ataxia, trastorno del equilibrio, alteraciones de la marcha

⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: mareo, vértigo, mareo postural

⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: edema facial, retención de líquidos, edema generalizado, edema localizado, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: dolor de espalda, dolor de cuello, dolor torácico musculoesquelético, dolor musculoesquelético, dolor en una extremidad.

⁸ Incluye los siguientes términos preferentes: bronquitis, infección respiratoria de vías bajas, infección pulmonar, neumonía, infección respiratoria, infección respiratoria de vías altas.

⁹ Incluye los siguientes términos preferentes: insuficiencia ventricular derecha aguda, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular derecha crónica, fracción de eyección disminuida, edema pulmonar.

¹⁰ Incluye los siguientes términos preferentes: neutropenia, recuento de neutrófilos disminuido.

¹¹ Incluye los siguientes términos preferentes: fractura de húmero, fractura de pie, fractura de tobillo, fractura del cuello femoral, fractura por sobrecarga, fractura de peroné, fractura, fractura de costilla, fractura de la columna vertebral, fractura de muñeca, fractura de fémur, fractura patológica.

¹² Incluye los siguientes términos preferentes: erupción, erupción maculopapulosa, erupción pruriginosa, erupción eritematosa, erupción papulosa.

¹³ Incluye los siguientes términos preferentes: diplopía, visión borrosa, alteración visual.

¹⁴ Incluye los siguientes términos preferentes: fatiga, astenia.

¹⁵ Incluye los siguientes términos preferentes: hipotensión, hipotensión ortostática.

¹⁶ Incluye los siguientes términos preferentes: hipersomnia, insomnio, trastorno del sueño, somnolencia.

¹⁷ Incluye los siguientes términos preferentes: ansiedad, labilidad afectiva, trastorno afectivo, agitación, estado de ánimo deprimido, estado de ánimo eufórico, estado de ánimo alterado, cambios del estado de ánimo, irritabilidad, depresión, trastorno depresivo persistente, retraso psicomotor.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos cognitivos

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado diversos síntomas cognitivos en ensayos clínicos. Corresponden a eventos notificados como se indica a continuación: trastornos cognitivos (6,3%), estado confusional (7,3%), trastorno de la atención (3,8%), deterioro de la memoria (4,2%), amnesia (2,8%), cambios en el estado mental (1,2%), alucinación (1,0%), delirio (0,8%), alucinación visual (0,4%) y trastorno mental (0,2%). Se notificaron eventos de grado 3 en el 4,4% de los pacientes. En la población pediátrica, el 3,4% (1/29) de los pacientes pediátricos presentaron un trastorno de la atención de grado 1 de intensidad. Los pacientes con metástasis encefálicas al inicio presentaron estos eventos con mayor frecuencia (29,7%) en comparación con los que no mostraban metástasis encefálicas al inicio (23,1%).

Fracturas

Presentaron fracturas el 5,3% (N = 475) de los pacientes adultos y el 20,7% (N = 29) de los pacientes pediátricos. En general, la evaluación de la implicación del tumor en el lugar de la fractura fue inadecuada; sin embargo, en algunos pacientes se notificaron alteraciones radiológicas posiblemente indicativas de la implicación del tumor. Tanto en los pacientes adultos como en los pediátricos, la mayoría de las fracturas fueron de cadera u otras fracturas de la extremidad inferior (por ejemplo, del fémur o de la diáfisis tibial). Dos pacientes pediátricos presentaron fracturas del cuello femoral bilaterales. En ningún paciente se retiró Rozlytrek debido a las fracturas.

En pacientes adultos, algunas fracturas se produjeron en el contexto de una caída o de otro traumatismo en la zona afectada. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,42 meses (intervalo: 0,26-18,5 meses) en los adultos.

Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 36,0% de los pacientes adultos que presentaron fracturas.

En los pacientes pediátricos, todas las fracturas tuvieron lugar en pacientes con traumatismos mínimos o sin traumatismos. La mediana del tiempo transcurrido hasta la fractura fue de 3,38 meses (intervalo: 1,77-7,39 meses) en los pacientes pediátricos. Se interrumpió la administración de Rozlytrek debido a fracturas en el 33,3% de los pacientes pediátricos que presentaron fracturas.

Ataxia

Se notificaron casos de ataxia (incluidos eventos de ataxia, trastorno del equilibrio y alteraciones de la marcha) en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de la ataxia fue de 0,36 meses (intervalo: 0,03- 28,19 meses) y la mediana de la duración fue de 0,66 meses (intervalo: 0,03- 11,99 meses). La mayoría de los pacientes (67,1%) se recuperaron de la ataxia. En los pacientes ancianos se observaron eventos adversos relacionados con la ataxia con más frecuencia (23,8%) que en los pacientes menores de 65 años (12,8%).

Síncope

Se notificaron eventos de síncope en el 4,6% de los pacientes. En algunos pacientes, se han registrado casos de síncope con hipotensión, deshidratación o prolongación del intervalo QT concomitantes y en otros pacientes no se notificaron otras afecciones relacionadas concomitantes.

Prolongación del intervalo QTc

De los 504 pacientes que recibieron entrectinib en ensayos clínicos, 17 (4,0%) pacientes que contaban con al menos una evaluación ECG posterior al inicio presentaron una

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



prolongación del intervalo QTcF de >60 ms tras iniciar el tratamiento con entrectinib y 12 (2,8%) pacientes tenían un intervalo QTcF mayor o igual que 500 ms.

Neuropatía sensitiva periférica

La neuropatía sensitiva periférica se registró en el 15,7% de los pacientes. La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio fue de 0,49 meses (intervalo: 0,03- 20,93 meses) y la mediana de la duración fue de 0,76 meses (intervalo: 0,07- 6,01 meses). La mayoría de los pacientes (55,7%) se recuperaron de la neuropatía periférica.

Trastornos oculares

Los trastornos oculares notificados en ensayos clínicos incluyeron eventos de visión borrosa (8,5%), diplopía (2,6%) y alteración visual (1,6%). La mediana del tiempo transcurrido hasta el inicio de los trastornos oculares fue de 1,87 meses (intervalo: 0,03-21,59 meses). La mediana de la duración de los trastornos oculares fue de 1,02 meses (intervalo: 0,03-14,49 meses). La mayoría de los pacientes (61,7%) se recuperaron de los eventos de trastornos oculares.

Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas registradas en pacientes tratados con Rozlytrek en los 4 ensayos clínicos.

Tabla 6 Rozlytrek Variaciones respecto al inicio surgidas durante el tratamiento en alteraciones analíticas clave.

Alteración analítica ¹	Rozlytrek Grado NCI-CTCAE N = 504 ²	
	Variación respecto al inicio Todos los grados (%)	Variación desde el valor inicial hasta un grado 3 o 4 (%) ³
Análisis bioquímico		
Creatinina en sangre elevada	94,8	3,1
Hiperuricemia	50,8	6,8
AST elevada	43,3	3,3
ALT elevada	38,4	3,1
Análisis hematológico		
Cifra de neutrófilos disminuida	27,8	6,3
Hemoglobina disminuida	65,7	9,2

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa.
¹ Se basa en el número de pacientes con valores iniciales disponibles y al menos un valor obtenido durante el tratamiento.
² Creatinina en sangre: N = 480; AST: N = 478; ALT: N = 479; hiperuricemia: N = 382; neutrófilos: N = 457; hemoglobina: N = 487.
³ Pacientes que presentaron variaciones desde valores iniciales de grado 0-2 hasta valores después del inicio de grado 3 o grado 4 en algún momento.

Experiencia poscomercialización

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No procede.

Interacciones:

Efectos del entrectinib sobre otros fármacos

Sustratos del CYP

Considerando los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos, el entrectinib muestra capacidad de inhibición del CYP3A.

Los resultados de estudios in vitro indican que ni el entrectinib ni su principal metabolito activo (M5) inhiben el CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 con concentraciones de interés clínico.

Los resultados de estudios in vitro indican que el entrectinib es un inductor débil del CYP3A y del CYP2C8/9.

En un estudio clínico, la administración concomitante de múltiples dosis de entrectinib y midazolam, un prototipo de sustrato del CYP3A, aumentó la exposición sistémica al midazolam en un 50% aproximadamente, lo que indica un efecto inhibitorio débil del entrectinib sobre el metabolismo del midazolam (el cociente de medias geométricas [CMG] del ABC_{0-∞} (IC90%) con/sin entrectinib fue del 150% [129%; 173%]).

Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos del CYP3A.

Sustratos de la P-gp

Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibitoria de la P-gp.

En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con digoxina, un prototipo de sustrato de la P-gp, aumentó la C_{máx} de la digoxina aproximadamente en un 28% y la exposición global en aproximadamente un 18% (el CMG con/sin entrectinib de la C_{máx} (IC90%) fue del 128% [98,2%; 167%] y del ABC_{0-∞} (IC90%) fue del 118% [106%; 132%]). El aclaramiento renal de la digoxina fue similar cuando se administró sola y cuando se administró junto con entrectinib, lo que indica que el entrectinib tiene un efecto mínimo sobre el aclaramiento renal de la digoxina.

Estos resultados indican que el entrectinib es un inhibidor débil de la P-gp y que no existe ninguna interacción de interés clínico entre la digoxina, como sustrato de la P-gp, y el entrectinib. Por consiguiente, no es preciso ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la P-gp.

Sustratos de la BCRP

Al igual que con la P-gp, en estudios in vitro se observó una inhibición leve de la BCRP. Dado que no se observó ninguna interacción de interés clínico con la digoxina, un sustrato de la P-gp, no se prevé que haya interacciones con la BCRP.

No es necesario ajustar la dosis cuando se administre Rozlytrek junto con sustratos de la BCRP.

Sustratos de otros transportadores

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos obtenidos in vitro indican que el entrectinib tiene capacidad inhibidora débil del polipéptido transportador de aniones orgánicos (en inglés: organic aniontransporting polypeptide [OATP]) 1B1 y de la proteína 1 de expulsión de múltiples fármacos y toxinas (en inglés: multidrug and toxin extrusion 1 protein [MATE1]).

Anticonceptivos orales

Una simulación farmacocinética con base fisiológica de los efectos de la administración concomitante de múltiples dosis orales de entrectinib junto con etinilestradiol, un anticonceptivo oral, predijo la ausencia de interacciones farmacológicas. El CMG con/sin entrectinib del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 112% (111%; 113%).

Por tanto, Rozlytrek puede administrarse concomitantemente con anticonceptivos orales.

Efectos de otros fármacos sobre el entrectinib

Según datos obtenidos in vitro, el CYP3A4 es la principal enzima que interviene en el metabolismo del entrectinib y en la formación de su principal metabolito activo, M5.

Inductores del CYP3A

La administración concomitante de múltiples dosis orales de rifampicina, un inductor potente del CYP3A, junto con una dosis oral única de entrectinib redujo la exposición sistémica al entrectinib en un 77%. El CMG con/sin rifampicina del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 23,3% (18,4%; 29,5%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 44,4% (35,3%; 55,9%).

Se debe evitar la administración concomitante de Rozlytrek con inductores del CYP3A.

Inhibidores del CYP3A

La administración concomitante de una dosis oral única de entrectinib con múltiples dosis orales de itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A4, aumentó la exposición sistémica al entrectinib en un 500%. El CMG con/sin itraconazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 604% (454%; 804%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 173% (137%; 218%).

La administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A (incluidos, entre otros, los antimicóticos y los antirretrovirales) con Rozlytrek debe evitarse o limitarse a 14 días. Si no puede evitarse el uso concomitante, es necesario ajustar la dosis de Rozlytrek tal como se describe en el apartado Posología y forma de administración.

Medicamentos que aumentan el pH gástrico

La hidrosolubilidad del entrectinib in vitro depende del pH. En un estudio clínico, la administración de entrectinib con lansoprazol (un inhibidor de la bomba de protones) dio lugar a una disminución del 25% en la exposición sistémica al entrectinib, que carece de interés clínico. El CMG con/sin lansoprazol del $ABC_{0-\infty}$ (IC90%) fue del 74,5% (64,7%; 85,9%) y de la $C_{máx}$ (IC90%) fue del 76,5% (67,6%; 86,6%).

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando Rozlytrek se administre junto con inhibidores de la bomba de protones u otros fármacos que aumenten el pH gástrico (por ejemplo: antihistamínicos H2 o antiácidos).

Efecto de transportadores en la disposición (distribución, metabolismo y eliminación) del entrectinib

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Considerando el cociente de concentración en el encéfalo respecto al plasma ($\geq 0,6$) in vivo en el estado de equilibrio en la rata y el perro, así como la ausencia de sensibilidad a un inhibidor de la P-gp in vitro en un ensayo en células que expresaban la P-gp, se considera que el entrectinib es un mal sustrato de la P-gp.

M5 es un sustrato de la P-gp.

El entrectinib no es sustrato de la BCRP, pero M5 sí lo es. Ni el entrectinib ni M5 son sustratos de OATP1B1 o de OATP1B3.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Selección de los pacientes

Tumores sólidos

Para seleccionar a los pacientes con tumores sólidos localmente avanzados o metastásicos con fusión de NTRK es necesario emplear un ensayo validado.

Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta fusión de NTRK.

CPNM

Para seleccionar a los pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico con reordenamiento de ROS1 es necesario utilizar un ensayo validado. Antes de iniciar el tratamiento con Rozlytrek, se debe confirmar que el CPNM presenta reordenamiento de ROS1.

Posología

Las cápsulas duras de Rozlytrek pueden tomarse con o sin alimentos, deben tragarse sin masticarlas, y no deben abrirse ni disolverse.

Pacientes adultos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los adultos es de 600 mg administrados por vía oral, una vez al día.

Pacientes pediátricos

La dosis recomendada de Rozlytrek para los pacientes pediátricos que puedan tragar cápsulas es de 300 mg/m² por vía oral, una vez al día (v. tabla 1).

Tabla 1: Posología recomendada para los pacientes pediátricos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Superficie corporal (SC)	Dosis administrada una vez al día
0,43-0,50 m ²	100 mg
0,51-0,80 m ²	200 mg
0,81-1,10 m ²	300 mg
1,11-1,50 m ²	400 mg
≥1,51 m ²	600 mg

Duración del tratamiento

Se recomienda que los pacientes sean tratados con Rozlytrek hasta la progresión del cáncer o la aparición de toxicidad inaceptable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Rozlytrek, el paciente puede tomarla salvo que falten 12 horas o menos para la siguiente dosis prevista. Si se producen vómitos inmediatamente después de tomar una dosis de Rozlytrek, el paciente puede repetir esa dosis.

Modificaciones de la dosis

El manejo de los eventos adversos puede requerir la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la retirada del tratamiento con Rozlytrek, de acuerdo con la evaluación que haga el médico prescriptor de la seguridad del paciente o la tolerabilidad.

Pacientes adultos

En los adultos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad. En la tabla 2 se presenta una recomendación general para la reducción de la dosis en los pacientes adultos. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera una dosis de 200 mg una vez al día.

Tabla 2: Esquema de reducción de la dosis en pacientes adultos

Esquema de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	600 mg una vez al día
Primera reducción de la dosis	400 mg una vez al día
Segunda reducción de la dosis	200 mg una vez al día

Pacientes pediátricos

En la tabla 3 se presenta una recomendación específica para la reducción de la dosis en los pacientes pediátricos. En los pacientes pediátricos, la dosis de Rozlytrek puede reducirse hasta en 2 ocasiones en función de la tolerabilidad.

En algunos pacientes, se necesita un esquema de administración intermitente para conseguir la dosis pediátrica semanal total reducida recomendada. El tratamiento con Rozlytrek debe retirarse permanentemente si el paciente no tolera la dosis reducida más baja.

Tabla 3: Esquema de reducción de la dosis en pacientes pediátricos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis inicial administrada una vez al día	Primera reducción de la dosis	Segunda reducción de la dosis
100 mg	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*	100 mg, una vez al día durante 3 días a la semana**
200 mg	200 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*	100 mg, una vez al día durante 5 días a la semana*
300 mg	200 mg una vez al día	100 mg una vez al día
400 mg	300 mg una vez al día	200 mg una vez al día durante 5 días a la semana*
600 mg	400 mg una vez al día	200 mg una vez al día

* 5 días a la semana: lunes, miércoles, viernes, sábado y domingo.
** 3 días a la semana: lunes, jueves y sábado.

Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas específicas

En la tabla 4 se proporcionan recomendaciones sobre las modificaciones de la dosis de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos que presenten reacciones adversas específicas.

Tabla 4: Modificaciones de las dosis recomendadas en caso de reacciones adversas específicas en pacientes adultos y pediátricos.



Reacción adversa	Intensidad*	Modificación de la dosis
Anemia o neutropenia	Grado 3 o grado 4	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 2 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con el mismo nivel de dosis o una dosis reducida, según sea necesario desde el punto de vista clínico.
Trastornos cognitivos	Grado ≥ 2	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales, luego reanudar el tratamiento con una dosis reducida.Si el evento se repitiese, reducir la dosis de nuevo.En caso de eventos prolongados, intensos o intolerables, retirar el tratamiento según proceda desde el punto de vista clínico.
Elevación de las transaminasas	Grado 3	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales.Reanudar la administración con la misma dosis si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas.Suspender permanentemente la administración si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas.Reanudar la administración con una dosis reducida en caso de eventos de grado 3 recidivantes que se resuelvan en un plazo máximo de 4 semanas.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none">Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1 o los valores iniciales.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<ul style="list-style-type: none"> • Reanudar la administración con una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. • Retirar permanentemente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. • Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
	Elevación de la concentración de ALT o AST >3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) con una elevación de la bilirrubina total >2 veces por encima del LSN en ausencia de colestasis o hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> • Retirar permanentemente Rozlytrek.
Hiperuricemia	Sintomática o de grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Instaurar tratamiento hipouricemiante. • Retirar Rozlytrek hasta que mejoren los signos o síntomas. • Reanudar la administración de Rozlytrek con la misma dosis o una dosis reducida.
Insuficiencia cardíaca congestiva	Grado 2 o 3	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. • Reanudar la administración con una dosis reducida.
	Grado 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar un grado ≤ 1. • Reanudar la administración con una dosis reducida o retirar, según proceda desde el punto de vista clínico.
Prolongación del intervalo QT	QTc de 481-500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de Rozlytrek hasta alcanzar el valor inicial. • Reanudar la administración con la misma dosis.
	QTc >500 ms	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de Rozlytrek hasta que el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		<p>intervalo QTc recupere el valor inicial.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reanudar la administración con la misma dosis si se identifican y corrigen otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT. • Reanudar la administración con una dosis reducida si no se identifican otros factores que puedan producir una prolongación del intervalo QT.
	Taquicardia ventricular en entorchado (<i>torsades de pointes</i>); taquicardia ventricular polimórfica; signos o síntomas de arritmia grave	<ul style="list-style-type: none"> • Retirar permanentemente Rozlytrek.
Otras reacciones adversas de trascendencia clínica	Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender la administración de Rozlytrek hasta que la reacción adversa se resuelva o hasta alcanzar un grado 1 o los valores iniciales. • Reanudar la administración con la misma dosis o una dosis reducida si la resolución tiene lugar en un plazo máximo de 4 semanas. • Considerar la retirada permanente si la reacción adversa no se resuelve en un plazo máximo de 4 semanas. • Retirar permanentemente en caso de eventos de grado 4 recidivantes.
<p>* La intensidad se define conforme a los Criterios comunes de terminología para eventos adversos (en inglés: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>) del Instituto Nacional del Cáncer (del inglés, <i>National Cancer Institute</i>) de los EE.UU. (NCI-CTCAE).</p>		

Modificaciones de la dosis para interacciones farmacológicas específicas

Inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente

Pacientes adultos

El uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en adultos se debe evitar o limitar a 14 días o menos. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A, se debe reducir la dosis de Rozlytrek hasta una dosis de 100 mg una vez al día en el caso de los inhibidores potentes del CYP3A y hasta una dosis de 200 mg una vez al día en el caso de los inhibidores moderados del CYP3A.

Después de retirar los inhibidores potentes o moderados del CYP3A administrados concomitantemente, se puede reanudar el tratamiento con Rozlytrek en la dosis que se tomaba antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor potente o moderado del CYP3A. En

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el caso de los inhibidores del CYP3A4 con una semivida prolongada, puede ser necesario un periodo de reposo farmacológico.

Pacientes pediátricos

Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A y de Rozlytrek en los pacientes pediátricos.

Inductores del CYP3A administrados concomitantemente

Se debe evitar la administración concomitante de inductores del CYP3A y de Rozlytrek en pacientes adultos y pediátricos.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

Los pacientes pediátricos han de ser capaces de tragar sin masticar las cápsulas de Rozlytrek. La posología en los pacientes se basa en la superficie corporal (mg/m²), con una dosis diaria máxima de 600 mg (véase la posología en pacientes pediátricos en la tabla 1).

Uso en geriatría

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

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción renal grave. Sin embargo, dado que la eliminación del entrectinib por vía renal es insignificante, no es necesario ajustar la dosis en caso de disfunción renal grave.

Disfunción hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Rozlytrek en pacientes con disfunción hepática.

Otras poblaciones especiales de pacientes

Etnias

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de diferentes etnias

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211200446
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211200446

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.31. RECARBRIO®

Expediente : 20212212
Radicado : 20211197608
Fecha : 28/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene:

530 mg de Imipenem monohidrato equivalente a 500 mg de Imipenem
530 mg de Cilastatina sódica equivalente a 500 mg de Cilastatina
263 mg de Relebactam monohidrato equivalente a 250 mg de Relebactam

Forma farmacéutica: Polvo para Solución para Infusión

Indicaciones:

RECARBRIO está indicado para el tratamiento de pacientes con las siguientes infecciones causadas por los microorganismos Gram negativos susceptibles señalados:

Neumonía bacteriana intrahospitalaria y neumonía bacteriana asociada a ventiladores mecánicos (HABP/VABP)

RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años de edad y más para el tratamiento de la neumonía bacteriana intrahospitalaria y la neumonía bacteriana asociada a ventiladores mecánicos (HABP/VABP por las siglas en inglés para hospital-acquired bacterial pneumonia and ventilator-associated bacterial pneumonia) causadas por el complejo de *Acinetobacter calcoaceticusbaumannii*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Serratia marcescens*.

Infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI), incluyendo pielonefritis

RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años de edad y más que tienen opciones de tratamiento alternativo limitadas o ninguna para el tratamiento de infecciones complicadas del tracto urinario (cUTI, por las siglas en inglés para complicated urinary tract infections), incluyendo pielonefritis causadas por *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Infecciones intraabdominales complicadas (cIAI)

RECARBRIO está indicado en pacientes de 18 años de edad y más que tienen opciones de tratamiento alternativo limitadas o ninguna para el tratamiento de infecciones intraabdominales complicadas (cIAI, por las siglas en inglés para complicated intra-abdominal infections) causadas por *Bacteroides caccae*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides stercoris*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides vulgatus*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Fusobacterium nucleatum*, *Klebsiella aerogenes*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Parabacteroides distasonis* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Uso: Con el fin de disminuir el desarrollo de bacterias resistentes a fármacos y mantener la efectividad de RECARBRIO y otros antibacterianos, RECARBRIO debe utilizarse

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



solamente para tratar o prevenir infecciones de las que se haya probado o se sospeche fuertemente que son causadas por bacterias susceptibles. Cuando esté disponible información del cultivo y de susceptibilidad, ésta debe ser considerada al seleccionar o modificar el tratamiento antibacteriano. En ausencia de dicha información, los patrones de epidemiología y susceptibilidad locales pueden contribuir a la selección empírica del tratamiento.

Contraindicaciones:

RECARBRIO está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad grave (reacción alérgica sistémica grave, como anafilaxia) a cualquier componente de RECARBRIO o antecedentes de hipersensibilidad grave a agentes antibacterianos beta lactámicos.

Precauciones y advertencias:

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones graves y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad (anafilácticas) en pacientes que reciben tratamiento con beta lactámicos. Es más probable que estas reacciones ocurran en individuos con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos. Antes de iniciar el tratamiento con RECARBRIO, debe hacerse un interrogatorio cuidadoso con respecto a reacciones previas de hipersensibilidad a carbapenémicos, penicilinas, cefalosporinas, otros beta lactámicos y otros alérgenos. Si aparece una reacción alérgica a RECARBRIO, interrumpa el tratamiento inmediatamente.

Sistema nervioso central

Se han reportado experiencias adversas del SNC, como convulsiones, estados de confusión y actividad mioclónica durante el tratamiento con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO, especialmente cuando se excedieron las dosis recomendadas de imipenem. Estas experiencias han sido reportadas más comúnmente en pacientes con trastornos del SNC (p. ej., lesiones cerebrales o antecedentes de convulsiones) y/o función renal comprometida.

Mayor potencial de convulsiones debido a interacción con ácido valproico

No se recomienda el uso simultáneo de RECARBRIO y ácido valproico/divalproex sódico. Deben considerarse antibacterianos distintos a los carbapenémicos para el tratamiento de infecciones en pacientes cuyas convulsiones están bien controladas con ácido valproico o divalproex sódico. Si es necesaria la administración de RECARBRIO, debe considerarse tratamiento anticonvulsivo complementario.

Diarrea asociada con Clostridioides difficile (CDAD, por sus siglas en inglés para Clostridioides difficile-Associated Diarrhea)

Se ha reportado diarrea asociada con Clostridioides difficile (CDAD) con el uso de casi todos los agentes antibacterianos, incluyendo a RECARBRIO y puede variar en severidad de una diarrea leve a colitis fatal. Debe considerarse CDAD en todos los pacientes que presenten diarrea después del uso de antibacterianos.

Es necesaria una historia clínica cuidadosa ya que se ha reportado la aparición de CDAD hasta dos meses después de la administración de agentes antibacterianos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se sospecha de CDAD o se confirma, deben considerarse la interrupción del tratamiento con RECARBRIO y la administración de tratamiento específico para *C. difficile*.

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

No hay suficiente información en humanos para establecer si existe un riesgo asociado con el medicamento para defectos de nacimiento importantes, aborto espontáneo o desenlaces adversos maternos o fetales con RECARBRIO, imipenem, cilastatina, o relebactam en mujeres embarazadas.

Madres Lactantes

Imipenem y cilastatina son excretados en la leche materna en pequeñas cantidades. Se desconoce si relebactam es excretado en la leche humana. No hay datos o son insuficientes sobre los efectos en los niños amamantados, o en la producción de leche. Se demostró que relebactam era excretado en la leche de ratas.

Deben considerarse los beneficios sobre el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre para RECARBRIO y cualquier efecto adverso potencial en el lactante por RECARBRIO o por la condición materna subyacente.

Uso Pediátrico

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

Uso Geriátrico

No se requiere ajustar la dosis con base en la edad. El ajuste de dosis para los pacientes de la tercera edad debe basarse en la función renal.

De los 465 pacientes tratados con IMI + REL o RECARBRIO en estudios clínicos Fase 2 y Fase 3, 148 (31.8%) eran de 65 años o mayores, incluyendo 55 (11.8%) pacientes de 75 años y mayores. No se observaron diferencias en general en la seguridad o efectividad entre estos pacientes y pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunos individuos mayores.

Se sabe que RECARBRIO es excretado sustancialmente por los riñones y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que es más probable que los pacientes de la tercera edad tengan disminución en la función renal, se debe tener cuidado en la selección de la dosis y puede ser útil monitorear la función renal.

Insuficiencia Renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (CrCl menor de 90 mL/min)

Reacciones adversas:

Experiencia en Estudios Clínicos

Se evaluó la seguridad en cuatro estudios doble ciego, controlados con activo; incluyendo dos estudios Fase 2 de intervalo de dosis y dos estudios Fase 3, HABP/VABP (RESTORE

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IMI-2) y RESTORE IMI-1. En los estudios Fase 2, cada uno en cUTI incluyendo pielonefritis y en cIAI, los pacientes fueron tratados con 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina más 250 mg o 125 mg de relebactam (IMI + REL) o 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina (IMI) más placebo.

En el estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2), pacientes diagnosticados con HABP o VABP fueron tratados con RECARBRIO (500 mg de imipenem/500mg de cilastatina /250 mg de relebactam) o con 4000 mg de piperacilina /500 mg de tazobactam.

En RESTORE IMI-1, los pacientes con infecciones no susceptibles a imipenem, incluyendo HABP/VABP, cIAI y cUTI, fueron tratados con RECARBRIO o colistina (como colistimetato sódico; dosis de carga de actividad de 300 mg colistina base (CBA, por las siglas en inglés para colistin base activity) seguida de CBA 150 mg (correspondiente a ~360 mg de colistimetato sódico o ~4.5 millones de UI)) más IMI.

Los estudios Fase 2 y 3 incluyeron un total de 731 pacientes adultos tratados con IMI+ REL o RECARBRIO y 499 pacientes tratados con comparadores.

Estudios Clínicos Fase 2

El estudio Fase 2 en cUTI incluyendo pielonefritis, incluyó 198 pacientes adultos tratados con IMI + REL, y 100 pacientes tratados con IMI, administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas. Después de un mínimo de 4 días de tratamiento IV, los pacientes podían ser cambiados a ciprofloxacino oral (500 mg diariamente cada 12 horas) para completar la duración del tratamiento.

El estudio Fase 2 en cIAI incluyó 233 pacientes adultos tratados con IMI + REL y 114 pacientes tratados con IMI, administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 6 horas.

Entre los dos estudios de Fase 2, la duración promedio del tratamiento IV en pacientes tratados con IMI + REL fue de aproximadamente 7 días. La edad promedio de los pacientes tratados con al menos una dosis de IMI + REL fue de aproximadamente 53 años (rango de 18 a 90 años). Los pacientes fueron predominantemente hombres (52.9%) y Blancos (90.3%).

Ocurrieron reacciones adversas durante el periodo de seguimiento especificado en el protocolo durante el tratamiento IV más 14 días después de terminado el tratamiento en 11.8% (51/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y 9.3% (20/214) de los pacientes que recibieron IMI.

La Tabla 3 lista las reacciones adversas que ocurrieron en más del o igual al 1% de los pacientes que recibieron IMI + REL o IMI en los estudios clínicos Fase 2.

Tabla 3: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más del o Igual al 1% de los Pacientes que Recibieron Imipenem/Cilastatina Más Relebactam o Imipenem/Cilastatina en los Estudios Clínicos Fase 2



Término Preferido	IMI + REL* (N=431) n (%)	IMI† (N=214) n (%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	10 (2.3%)	5 (2.3%)
Náusea	7 (1.6%)	8 (3.7%)
Vómito	1 (0.2%)	3 (1.4%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	6 (1.4%)	3 (1.4%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	6 (1.4%)	2 (0.9%)
*Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) + relebactam (250 o 125 mg), IV cada 6 horas.		
†Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg), IV cada 6 horas.		

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 0.5% (2/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y en el 0.9% (2/214) de los pacientes que recibieron IMI. La muerte ocurrió en el 0.7% (3/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y ninguna (0/214) en los pacientes que recibieron IMI. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción ocurrieron en el 0.9% (4/431) de los pacientes que recibieron IMI + REL y 1.9% (4/214) de los pacientes que recibieron IMI. No hubo más que una reacción adversa específica que llevó a la interrupción en cada grupo.

Estudios clínicos Fase 3

Estudio en Neumonía Bacteriana Intrahospitalaria y Neumonía Bacteriana Asociada a Ventiladores Mecánicos (HABP/VABP) (RESTORE-IMI 2) Estudio en HABP/VABP (RESTORE IMI-2), el estudio Fase 3 en pacientes con HABP/VABP, incluyó 266 pacientes adultos tratados con 500 mg de imipenem /500 mg de cilastatina /250 mg de relebactam y 269 pacientes tratados con 4000 mg de piperacilina /500 mg de tazobactam, administrados IV durante 30 minutos cada 6 horas. La duración del tratamiento IV fue de 7 a 14 días. La edad promedio fue de 59.6 años (intervalo de 18 a 98 años). 43.0% de los pacientes eran de 65 años y mayores. La mayoría de los pacientes eran blancos (77.9%), 69.3% eran hombres y 21.5% tenían una infección polimicrobiana. A nivel basal, la puntuación APACHE II fue de 14.8; 47.9% de los pacientes tuvo una puntuación APACHE II mayor de 15. Se observó una mayor agudeza de la enfermedad, representada por una puntuación APACHE II \geq 20 en 23.8% de los pacientes. En general, 241 (45.0%) pacientes estaban ventilados en el momento de la inscripción, incluyendo a 194 (36.3%) pacientes con VABP y 66 (12.3%) pacientes con HABP con ventilación. Se presentó bacteremia simultánea a nivel basal en el 6.2% de los pacientes. A nivel basal, 48.0% de los participantes tenía insuficiencia renal (CrCl <90 mL/min).

Entre todos los pacientes tratados, las reacciones adversas ocurrieron durante el periodo de seguimiento especificado en el protocolo, el cual fue de tratamiento IV más 14 días después de la finalización del tratamiento, en el 85.0% (226/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 86.6% (233/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam. La Tabla 4 lista las reacciones adversas que ocurrieron en \geq 1% de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina / 250 mg de relebactam o 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam en el estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 4: Reacciones Adversas que Ocurrieron en Más de o Igual al 1% de los Pacientes que Recibieron 500 mg de Imipenem/500 mg de Cilastatina/250 mg de Relebactam o 4000 mg de Piperacilina/500 mg de Tazobactam en el Estudio de HABP/VABP (RESTORE IMI-2)

	Imipenem/Cilastatina/ Relebactam ^a (N=266) N (%)	Piperacilina/ Tazobactam ^b (N=269) N (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Trombocitopenia	4 (1.5%)	0 (0.0%)
Trastornos gastrointestinales		
Diarrea	6 (2.3%)	6 (2.2%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	6 (2.3%)	3 (1.1%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	6 (2.3%)	0 (0.0%)
Incremento de fosfatasa alcalina sanguínea	4 (1.5%)	1 (0.4%)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo		
Erupción	3 (1.1%)	1 (0.4%)
^a Imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg) + relebactam (250 mg), IV cada 6 horas.		
^b Piperacilina 4000 mg/tazobactam 500 mg, IV cada 6 horas.		

Ocurrieron reacciones adversas graves en el 1.1% (3/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 0.7% (2/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina/500 mg de tazobactam. Se reportaron muertes en el 15% (40/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 21.2% (57/269) de los pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina / 500 mg de tazobactam.

Ocurrieron reacciones adversas que condujeron a la interrupción en 2.3% (6/266) de los pacientes que recibieron 500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam y 1.5% (4/269) de pacientes que recibieron 4000 mg de piperacilina/ 500 mg de tazobactam. Estudio de Patógenos Resistentes a Múltiples Medicamentos (RESTORE IMI- 1) RESTORE IMI-1, el estudio Fase 3 en pacientes con infecciones no susceptibles a imipenem, incluyó a 50 pacientes que fueron inscritos en 1 de 2 grupos (relación 2:1) de tratamiento ciego aleatorizado (N=47) o un tercer grupo de tratamiento, abierto, no aleatorizado (N=3). Un total de 31 pacientes de los 47 pacientes aleatorizados fueron tratados con RECARBRIO (administrado IV durante 30 minutos cada 6 horas) y 16 pacientes fueron tratados con colistina (como colistimetato sódico; dosis de carga de 300 mg de actividad de colistina base [CBA]) seguida de 150 mg de CBA (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) (IV durante 30 minutos cada 12 horas) más IMI (IV durante 30 minutos cada 6 horas). La duración promedio del tratamiento IV con RECARBRIO en el brazo de tratamiento aleatorizado fue de 10.9 días (rango de 2 a 18 días) y la edad promedio de estos pacientes fue de 56.1 años (rango de 19 a 77 años). Los pacientes eran hombres (64.5%) y Blancos (83.9%), predominantemente. Hubo 3 pacientes que fueron inscritos en un grupo de tratamiento, abierto, no aleatorizado y recibieron RECARBRIO. La duración promedio del tratamiento con RECARBRIO en estos 3 pacientes fue de 29.9 días (rango de 7 a 42 días), 2 pacientes eran mujeres y todos eran Blancos y en el rango de edad de 24 a 68 años.

Pacientes Aleatorizados en los Grupos de Tratamiento Ciego

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre todos los pacientes tratados, ocurrieron reacciones adversas en el 16.1% (5/31) de los pacientes que recibieron RECARBRIO en comparación con el 31.3% (5/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 2 pacientes en cualquiera de los grupos de tratamiento incluyeron disminución en la depuración de creatinina y mareo. Se reportó disminución en la depuración de creatinina en el 6.5% (2/31) de pacientes que recibieron RECARBRIO y en el 12.5% (2/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Solamente se reportó mareo en pacientes que recibieron colistina más IMI (12.5%, 2/16). Consulte la Tabla 5.

La Tabla 5 lista las reacciones adversas que ocurrieron en al menos 1 paciente que recibió RECARBRIO o colistina más IMI.

Tabla 5: Reacciones Adversas que Ocurrieron en al Menos 1 Paciente que Recibió RECARBRIO o Colistina Más Imipenem/Cilastatina en el Estudio Clínico RESTORE IMI-1

Término preferido	RECARBRIO* (N=31) n (%)	Colistina + IMI† (N=16) n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Leucopenia	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos del metabolismo y nutrición		
Hiper glucemia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareo	0 (0.0%)	2 (12.5%)
Trastornos gastrointestinales		
Hipoestesia oral	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		
Eritema en el sitio de infusión	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Pirexia	1 (3.2%)	0 (0.0%)
Análisis		
Incremento de alanina aminotransferasa	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Incremento de aspartato aminotransferasa	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Incremento de creatinina sanguínea	0 (0.0%)	1 (6.3%)
Disminución de la depuración renal de creatinina	2 (6.5%)	2 (12.5%)
*RECARBRIO (500 mg de imipenem / 500 mg de cilastatina / 250 mg de relebactam) IV cada 6 horas.		
†Colistina suministrada como colistimetato sódico (dosis de carga de actividad de colistina base (CBA) de 300 mg seguida de 150 mg de CBA (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) IV cada 12 horas) + imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg, IV cada 6 horas).		

No hubo reacciones adversas graves reportadas en el estudio RESTORE IMI-1. La muerte ocurrió en el 6.5% (2/31) de los pacientes que recibieron RECARBRIO y en el 18.8% (3/16) de los pacientes que recibieron colistina más IMI. Ninguno de los 31 pacientes que recibieron RECARBRIO lo interrumpieron debido a una reacción adversa. Dos pacientes (2/16) tratados con colistina más IMI interrumpieron el tratamiento debido a una reacción adversa, 1 paciente interrumpió debido a un incremento en la creatinina sanguínea y 1 paciente interrumpió debido a una disminución en la depuración de creatinina.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



RESTORE IMI-1 incluyó una evaluación prospectiva de nefrotoxicidad de aparición durante el tratamiento, la cual fue inferior en los pacientes que recibieron RECARBRIO (10.3%, 3/29) que en los pacientes que recibieron colistina más IMI (56.3%, 9/16). Consulte la Tabla 6.

Tabla 6: Análisis de los Pacientes con Nefrotoxicidad Surgida Durante el Tratamiento* que Recibieron RECARBRIO o Colistina Más Imipenem/Cilastatina en el Estudio Clínico RESTORE IMI-1 (Población ASaT)

	RECARBRIO [†]	Colistina + IMI [‡]	Diferencia de Tratamiento	
	n / m (%)	n / m (%)	Diferencia (IC del 95%) [§]	Valor de p [¶]
Número de pacientes con nefrotoxicidad surgida durante el tratamiento	3/29 (10.3)	9/16 (56.3)	-45.9 (-69.1, - 18.4)	0.002

* En pacientes con función renal normal a nivel basal (<1.2 mg/dL), con el doble de creatinina sérica (a >1.2 mg/dL), O disminución en la depuración de creatinina calculada (CrCl) de $\geq 50\%$. En pacientes con insuficiencia renal preexistente (≥ 1.2 mg/dL), incremento de la creatinina sérica de ≥ 1 mg/dL, O disminución con respecto al nivel basal en la CrCl calculada de $\geq 20\%$, O con necesidad de tratamiento renal de reemplazo.

[†]RECARBRIO (500 mg de imipenem/500 mg de cilastatina/250 mg de relebactam) IV cada 6 horas.

[‡]Colistina suministrada como colistimetato sódico (dosis de carga de actividad de colistina base (CBA) de 300 mg seguida de CBA de 150 mg (correspondiente a ~360 mg o ~4.5 millones de UI de colistimetato sódico) IV cada 12 horas) + imipenem/cilastatina (500 mg/500 mg, IV cada 6 horas).

[§]Intervalo de confianza (IC) del 95% con base en el método de Miettinen y Nurminen.

[¶]El valor de p está basado en la Prueba Exacta de Fisher.

ASaT= Todos los pacientes como tratados.

n/m= Número de pacientes con nefrotoxicidad surgida durante el tratamiento/número de paciente con una medición de creatinina basal y al menos una medición de creatinina después de al menos una dosis IV del tratamiento de estudio.

Pacientes Inscritos para Recibir RECARBRIO con Modalidad Abierta

Uno de 3 pacientes que recibieron RECARBRIO en el grupo de tratamiento con modalidad abierta interrumpió debido a una reacción adversa grave de convulsión tónico-clónica generalizada cuando una dosis de imipenem/cilastatina ajena al estudio fue administrada inadvertidamente al paciente además de RECARBRIO con modalidad abierta. No se reportaron otras reacciones adversas. La muerte ocurrió en 1 paciente que recibió RECARBRIO; la muerte no se consideró como relacionada con el medicamento RECARBRIO.

Otras Reacciones Adversas Asociadas con Imipenem/Cilastatina

Adicionalmente, abajo se listan las reacciones adversas reportadas con imipenem/cilastatina en estudios clínicos o durante la experiencia posterior a la comercialización que no se observaron en los pacientes tratados con IMI + REL en los estudios Fase 2 o en pacientes tratados con RECARBRIO en los estudios Fase 3:

Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático: agranulocitosis, incremento en eosinófilos, anemia hemolítica.

Trastornos Vasculares: flebitis.

Trastornos Hepatobiliares: insuficiencia hepática, ictericia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo: Erupción.

Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración: dolor en el sitio de infusión.

Análisis: incremento de deshidrogenasa láctica sanguínea, prueba de Coombs positiva, incremento en el recuento de eosinófilos.

Interacciones:

Ganciclovir

Se han reportado convulsiones generalizadas en pacientes que reciben ganciclovir simultáneamente con imipenem/cilastatina, un componente de RECARBRIO. Ganciclovir no debe utilizarse simultáneamente con RECARBRIO a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos.

Ácido Valproico

Los reportes de casos en la literatura han mostrado que la administración simultánea de carbapenémicos, incluyendo imipenem/cilastatina (un componente de RECARBRIO), a pacientes que recibían ácido valproico o divalproex sódico resulta en una disminución de las concentraciones de ácido valproico. Las concentraciones de ácido valproico pueden caer por debajo del rango terapéutico como resultado de esta interacción, incrementando por lo tanto el riesgo de convulsiones intercurrentes. Aunque se desconoce el mecanismo de esta interacción, la información de estudios in vitro y en animales sugiere que los carbapenémicos pueden inhibir la hidrólisis del metabolito glucurónido del ácido valproico (VPA g) de nuevo a ácido valproico, disminuyendo así las concentraciones séricas de ácido valproico. No se recomienda el uso simultáneo de RECARBRIO y ácido valproico/divalproex sódico

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosis Recomendada en Adultos

La dosis recomendada de RECARBRIO es de 500 mg imipenem, 500 mg cilastatina y 250 mg relebactam administrada por infusión intravenosa (IV) durante 30 minutos cada 6 horas en pacientes de 18 años de edad y más con depuración de creatinina (CrCl, por las siglas en inglés para creatinine clearance) mayor de o igual a 90 mL/min. Para pacientes con una CrCl menor de 90 mL/min se recomienda disminuir la dosis como se muestra en la Tabla 1.

Ajustes de Dosis en Pacientes con Insuficiencia Renal

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Los pacientes que tienen una CrCl menor de 90 mL/min requieren una disminución de la dosis de RECARBRIO como se indica en la Tabla 1. Para pacientes con función renal variable, la CrCl debe ser monitoreada. Utilice el método Cockcroft-Gault descrito a continuación para calcular la CrCl:

CrCl (hombres) = (peso en kg) X (140 menos la edad en años)

(72) X (creatinina sérica (mg/100 mL))

CrCl (mujeres) = (0.85) X (el valor obtenido utilizando la fórmula anterior)

Tabla 1: Dosis de RECARBRIO para Pacientes Adultos con Insuficiencia Renal

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Depuración de Creatinina (mL/min)*	Dosis Recomendada de RECARBRIO (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)†
60 a 89	400 / 400 / 200
30 a 59	300 / 300 / 150
15 a 29 o Enfermedad Renal en Etapa Terminal (ESRD)‡ en hemodiálisis	200 / 200 / 100

*CrCl calculada utilizando la fórmula Cockcroft-Gault
†Administrar vía IV durante 30 minutos cada 6 horas.
‡ La administración debe ser programada después de la hemodiálisis.
RECARBRIO se presenta como vial único en una combinación de dosis fija; la dosis para cada componente se ajustará igualmente durante la preparación [Consulte Dosis y administración (2.4)].

Los pacientes con CrCl menor de 15 mL/min no deben recibir RECARBRIO a menos de que la hemodiálisis se implemente dentro de 48 horas. Hay información inadecuada para recomendar el uso de RECARBRIO en pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

Dosis en Pacientes con Hemodiálisis

Al tratar a pacientes con CrCls menores de 15 mL/min que están sujetos a hemodiálisis, utilice las recomendaciones de dosis para pacientes con CrCls menores de 30 mL/min a mayor o igual a 15 mL/min como se indica en la Tabla 1. Imipenem, cilastatina y relebactam son depurados de la circulación durante hemodiálisis. El paciente debe recibir RECARBRIO después de la hemodiálisis y a intervalos programados después del final de esa sesión de hemodiálisis.

Preparación de la Solución de RECARBRIO para Administración IV

RECARBRIO se presenta como un polvo seco en un vial de dosis única que debe ser reconstituido y diluido de manera adicional utilizando técnica aséptica antes de la infusión IV como se detalla a continuación.

- Para preparar la solución para infusión, el contenido del vial debe ser reconstituido con el diluyente adecuado de una bolsa de infusión de 100 mL. La lista de diluyentes adecuados es la siguiente:

- o Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP
- o Dextrosa inyectable al 5%, USP
- o Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP
- o Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.45%, USP
- o Dextrosa inyectable al 5%, USP + Cloruro de sodio inyectable al 0.225%, USP

- Retire 20 mL (10 mL 2 veces) de diluyente de la bolsa de infusión adecuada y reconstituya el vial con 10 mL del diluyente. La suspensión reconstituida no debe administrarse por infusión IV directa.
- Después de la reconstitución, agite bien el vial y transfiera la suspensión resultante en los 80 mL restantes de la bolsa de infusión.
- Añada los 10 mL adicionales del diluyente de la infusión al vial y agite bien para asegurar la transferencia completa del contenido del vial; repita la transferencia de la suspensión resultante a la solución de infusión antes de administrar. Agite la mezcla resultante hasta que esté clara.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Las soluciones reconstituidas de RECARBRIO varían de incoloras a amarillo. Las variaciones de color dentro de este intervalo no afectan la potencia del producto.

Los medicamentos parenterales deben ser revisados visualmente buscando partículas y decoloración previamente a la administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. Deseche si se observan decoloración o partículas visibles.

Preparación de la Solución de RECARBRIO para Administración IV en Pacientes con Insuficiencia Renal

Para pacientes con insuficiencia renal, prepare una dosis reducida de RECARBRIO preparando una solución de 100 mL del contenido del vial (como se describió antes), retirando después y desechando el exceso de acuerdo con la Tabla 2.

Tabla 2: Preparación de Dosis Reducidas de RECARBRIO para Administración Intravenosa en Pacientes con Insuficiencia Renal

Depuración de Creatinina (mL/min)	Dosis de RECARBRIO (imipenem/cilastatina/relebactam) (mg)	Después de la preparación como se indica anteriormente, retire de la bolsa preparada de 100 mL el volumen indicado a continuación y deseche (mL)	Volumen resultante (mL) que proporciona la dosis reducida indicada
60 a 89	400 / 400 / 200	20	80
30 a 59	300 / 300 / 150	40	60
15 a 29 o ESRD en hemodiálisis	200 / 200 / 100	60	40

Almacenamiento de la Solución Reconstituida

RECARBRIO, tal y como se presenta en viales de vidrio de dosis única una vez reconstituido con el diluyente adecuado y con una dilución posterior en la bolsa de infusión, mantiene una potencia satisfactoria durante al menos 4 horas a temperatura ambiente (hasta 30°C) o durante al menos 24 horas en refrigeración entre 2 a 8°C (36 a 46°F). No congele las soluciones de RECARBRIO.

Medicamentos Inyectables Compatibles e Incompatibles y Otros Materiales Utilizados para la Administración IV

Medicamentos Compatibles

Se evaluó la compatibilidad física de RECARBRIO con medicamentos inyectables seleccionados en dos diluyentes disponibles comúnmente. Los medicamentos compatibles con el diluyente compatible correspondiente (es decir, Dextrosa inyectable al 5%, USP o Cloruro de sodio inyectable al 0.9%, USP) se listan más adelante. RECARBRIO no debe ser administrado simultáneamente a través de la misma línea IV (o cánula), con otros medicamentos no listados a continuación, ya que no hay información de compatibilidad disponible. Refiérase a la información para prescribir del(los) medicamento(s) administrado(s) simultáneamente para confirmar la compatibilidad de la administración simultánea.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Lista de Medicamentos Inyectables Compatibles para Usarse con Dextrosa Inyectable al 5% USP o Cloruro de Sodio Inyectable al 0.9% USP como Diluyentes

- dexmedetomidina
- dopamina
- adrenalina
- fentanilo
- heparina
- midazolam
- noradrenalina
- fenilefrina

Material Compatible de Bolsas y Equipos de Infusión IV

RECARBRIO es compatible con los siguientes materiales de bolsas contenedoras y equipos de infusión IV. No debe utilizarse ningún material de bolsas y equipos de infusión IV no incluido en la lista siguiente.

Material de Bolsas Contenedoras IV

Cloruro de polivinilo (PVC) y poliolefina (polipropileno y polietileno)

Material de Equipos de Infusión IV (con tubos)

PVC + Di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) y PVC alineado con polietileno (PE)

Catéteres

Solo un tipo de catéter, etilenpropileno fluorinado (FEP), fue incluido en el estudio de compatibilidad. Debido a que el catéter tiene una exposición limitada a la solución de infusión, se considera insignificante su contribución a la compatibilidad; por lo tanto, otros tipos de catéteres que no fueron incluidos en el estudio de compatibilidad pueden ser considerados como aceptables.

Medicamentos Inyectables Incompatibles

Medicamentos Incompatibles

RECARBRIO para solución para infusión es incompatible físicamente con propofol en Dextrosa al 5% USP o Cloruro de sodio al 0.9% USP.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 052021, allegado mediante radicado No. 20211197608
- Información para prescribir versión 052021, allegado mediante radicado No. 20211197608

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.1.1.32. PIQRAY® ALPELISIB 200 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199754
Radicado : 20211056897 / 20211209123
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 200 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Piqray es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones: Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Se han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa,

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl), 3 (GPA >250 a 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA > 100 a 126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7 a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA ≥ 126 mg/dl [≥7,0 mmol/l] y/o HbA1c ≥ 6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado ≥2 (GPA > 160 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado ≥2 (GPA 160 a 250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

En el estudio clínico de fase III, de las pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de 8 días (IC del 95%: 8 a 10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió a sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas. La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia.

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray.

Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁵	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiperglucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens- Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albumina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤1 (GPA < 160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9%

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant.

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2 a 220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1 - 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



adecuada (véase la Tabla 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib en el ser humano es baja ($\leq 15\%$) y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibidor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la Warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg

¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tablas 2, 3 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad).</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
<p>¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos.</p> <p>² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinadonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).</p> <p>³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.</p>	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Grado	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior ² .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.

³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012024 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.1.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211056897
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211056897
- Declaración Sucinta: Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211056897

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.33. PIQRAY® ALPELISIB 250 MG TABLETAS RECUBIERTAS

Expediente : 20199783
Radicado : 20211057089 / 20211209135
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Novartis Pharma AG

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 250 mg de Alpelisib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Piqray es un inhibidor específico de la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K) clase I- α que en combinación con Fulvestrant está indicado para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas, y hombres adultos, con cáncer de mama avanzado o metastásico con positividad de receptores hormonales (RH) y negatividad de receptores 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y mutación PIK3CA después de progresión de la enfermedad a un régimen de tratamiento que incluyó terapia endocrina.

Contraindicaciones:

Piqray está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica)

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (reacción anafiláctica y shock anafiláctico entre ellas), con síntomas como disnea, rubefacción, erupción, fiebre o taquicardia, entre otros, en pacientes que recibieron tratamiento con Piqray en los estudios clínicos. Piqray se debe suspender de forma definitiva y no debe volver a utilizarse en pacientes que presenten reacciones de hipersensibilidad graves. Se debe iniciar sin demora un tratamiento adecuado.

Reacciones cutáneas severas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado reacciones cutáneas severas con Piqray. En el estudio clínico de fase III, se comunicaron casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y eritema multiforme (EM) en 1 (0,4%) y 3 (1,1%) pacientes, respectivamente. Desde la comercialización del producto, se ha notificado alguna reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

No debe iniciarse un tratamiento con Piqray en pacientes con antecedentes de reacciones cutáneas severas.

Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas (p. ej., pródromo de fiebre, síntomas de tipo gripal, lesiones mucosas o erupción cutánea progresiva). Si se presentan signos o síntomas de reacciones cutáneas severas, se debe interrumpir la administración de Piqray hasta que se haya determinado la causa de la reacción. Se recomienda la interconsulta con un dermatólogo. Si se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, Piqray debe suspenderse de forma definitiva. No se debe volver a usar Piqray en pacientes que hayan presentado reacciones cutáneas severas con anterioridad. Si no se confirma el diagnóstico de una reacción cutánea severa, podría ser necesario interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Hiperglucemia

Se ha observado hiperglucemia severa, en algunos casos asociada a síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC) o cetoacidosis, en pacientes tratadas con Piqray. Se han notificado algunos casos de cetoacidosis con desenlace mortal desde la comercialización.

Se notificó hiperglucemia en el 64,8% de las pacientes tratadas con Piqray en el estudio clínico de fase III. Se notificó hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl), 3 (GPA >250 a 500 mg/dl) o 4 (GPA >500 mg/dl) en el 15,8%, 33,1% y 3,9% de las pacientes, respectivamente, en el estudio clínico de fase III. Se debe informar a las pacientes sobre los signos y síntomas de la hiperglucemia (p. ej., sed excesiva, aumento de la frecuencia miccional o de la cantidad de orina, aumento del apetito acompañado de pérdida de peso).

En el estudio clínico de fase III, tomando como base los valores iniciales de GPA y de HbA1c, se consideró que el 56% de las pacientes tenían prediabetes (GPA > 100 a 126 mg/dl [5,6 a 6,9 mmol/l] y/o HbA1c 5,7 a 6,4%) y el 4,2% tenían diabetes (GPA \geq 126 mg/dl [\geq 7,0 mmol/l] y/o HbA1c \geq 6,5%). No hubo ninguna paciente con diabetes mellitus de tipo 1 según los antecedentes médicos comunicados en el estudio clínico de fase III. De las pacientes que al inicio tenían prediabetes, el 74,2% de ellas presentó hiperglucemia (de cualquier grado) con el tratamiento con Piqray. Entre las pacientes que tenían hiperglucemia de grado \geq 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl), la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de hiperglucemia de grado \geq 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) fue de 15 días (intervalo: 5-517 días) (según los resultados analíticos). La mediana de duración de la hiperglucemia de grado 2 (GPA > 160 a 250 mg/dl) o superior (según los resultados analíticos) fue de 10 días (IC del 95%: 8 a 13 días).

En el estudio clínico de fase III, de las pacientes con hiperglucemia, 163/187 (87,2%) recibieron medicamentos antidiabéticos y 142/187 (75,9%) comunicaron el uso de metformina en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos. La dosis máxima de metformina recomendada en el estudio clínico de fase III fue de 2000 mg/d.

En pacientes con hiperglucemia de grado 2 (GPA 160 a 250 mg/dl) o superior, la mediana del tiempo transcurrido hasta la mejoría del primer evento en por lo menos un grado fue de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



8 días (IC del 95%: 8 a 10 días). En todas las pacientes con GPA elevada que continuaron el tratamiento con fulvestrant después de suspender definitivamente la administración de Piqray, la GPA volvió a sus valores iniciales (normales).

En el estudio clínico de fase III, hubo que intensificar la medicación antidiabética durante el tratamiento con Piqray en las pacientes con antecedentes de diabetes mellitus; por consiguiente, estas pacientes requieren monitorización y es posible que sea necesario intensificar el tratamiento antidiabético. Las pacientes con control deficiente de la glucosa podrían ser más propensas a presentar hiperglucemia severa y complicaciones conexas.

La severidad de la hiperglucemia determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia.

Neumonitis

Se han notificado casos de neumonitis, entre ellos casos graves de neumonitis o enfermedad pulmonar intersticial aguda, en pacientes tratadas con Piqray durante los estudios clínicos. Debe recomendarse a las pacientes que comuniquen enseguida cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. En las pacientes con síntomas respiratorios nuevos o que empeoran, o en las que se sospecha la presencia de neumonitis, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Piqray y realizar una evaluación en busca de neumonitis. Se debe contemplar el diagnóstico de neumonitis no infecciosa en las pacientes que presenten signos y síntomas respiratorios no específicos tales como hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los estudios radiológicos, y en las que se hayan excluido causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo mediante métodos diagnósticos adecuados. La administración de Piqray se debe suspender de forma definitiva en todas las pacientes con neumonitis confirmada.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

La evaluación general de la seguridad de Piqray se basa en los datos de 572 pacientes del estudio clínico de fase III (571 mujeres posmenopáusicas, más 1 varón) que fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir Piqray más fulvestrant o un placebo más fulvestrant; 284 pacientes recibieron Piqray en la dosis inicial recomendada de 300 mg en combinación con fulvestrant, según el esquema terapéutico propuesto.

La mediana de duración de la exposición a Piqray más fulvestrant fue de 8,2 meses, y en el 59,2% de las pacientes la exposición duró >6 meses.

La dosis de Piqray se redujo debido a eventos adversos (EA), con independencia de su causalidad, en el 57,7% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo más fulvestrant. Se notificaron suspensiones definitivas del tratamiento debido a EA en el 25% de las pacientes que recibieron Piqray más fulvestrant y en el 4,5% de las tratadas con placebo y/o fulvestrant. Los EA más frecuentes que obligaron a suspender el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant fueron: hiperglucemia (6,3%), erupción (3,2%), diarrea (2,8%) y fatiga (2,1%).

Durante el tratamiento se notificó la muerte, con independencia de su causalidad, de 7 pacientes (2,5%) tratadas con Piqray más fulvestrant, y de 12 pacientes (4,2%) que recibieron el placebo más fulvestrant. En las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant, la causa de muerte más frecuente fue la progresión del cáncer (5 pacientes [1,8%]); las otras causas fueron paro cardiorrespiratorio (1 paciente) y segundo cáncer primario (1 paciente), ninguna de las cuales guardaba relación con Piqray.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas (RA) más frecuentes en las pacientes tratadas con Piqray más fulvestrant (notificadas con una frecuencia >20% en ese grupo y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, diarrea, erupción, náuseas, fatiga y astenia, apetito disminuido, estomatitis, vómitos y peso disminuido.

Las RA de grado 3 o 4 más frecuentes (notificadas con una frecuencia >2% en el grupo de Piqray más fulvestrant y superior a la observada con el placebo más fulvestrant) fueron hiperglucemia, erupción y erupción maculopapular, fatiga, diarrea, lipasa elevada, hipertensión arterial, hipopotasemia, anemia, peso disminuido, γ -glutamyltransferasa elevada, linfopenia, náuseas, estomatitis, alanina-aminotransferasa elevada e inflamación de mucosa.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las RA observadas en el estudio clínico de fase III (Tabla 6) se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las RA se clasifican por orden decreciente de frecuencia. En cada grupo de frecuencia, las RA se especifican por orden decreciente de gravedad. Además, para cada RA se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 6 Reacciones adversas observadas en el estudio clínico de fase III

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Trastornos de la sangre y del sistema linfático					
Anemia	29 (10,2)	15 (5,2)	11 (3,9)	3 (1,0)	Muy frecuente
Linfopenia	14 (4,9)	3 (1,0)	7 (2,5)	3 (1,0)	Frecuente
Trombocitopenia	6 (2,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Trastornos oculares					
Visión borrosa	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Ojo seco	10 (3,5)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales					
Diarrea	164 (57,7)	45 (15,7)	19 (6,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Náuseas	127 (44,7)	64 (22,3)	7 (2,5)	1 (0,3)	Muy frecuente
Estomatitis ¹	85 (29,9)	18 (6,3)	7 (2,5)	0	Muy frecuente
Vómitos	77 (27,1)	28 (9,8)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Dolor abdominal	47 (16,5)	32 (11,1)	4 (1,4)	3 (1,0)	Muy frecuente
Dispepsia	32 (11,3)	16 (5,6)	0	0	Muy frecuente
Dolor dental	12 (4,2)	6 (2,1)	1 (0,4)	0	Frecuente
Gingivitis	10 (3,5)	2 (0,7)	1 (0,4)	0	Frecuente
Queilitis	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Dolor gingival	8 (2,8)	0	0	0	Frecuente
Pancreatitis	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración					
Fatiga (cansancio) ²	120 (42,3)	83 (28,9)	15 (5,3)	3 (1,0)	Muy frecuente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Inflamación de mucosa	54 (19,0)	3 (1,0)	6 (2,1)	0	Muy frecuente
Edema periférico	43 (15,1)	15 (5,2)	0	1 (0,3)	Muy frecuente
Pirexia (fiebre)	41 (14,4)	14 (4,9)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Sequedad de mucosa ³	33 (11,6)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Edema ⁴	17 (6,0)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Trastornos del sistema inmunitario					
Hipersensibilidad ⁵	10 (3,5)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Infecciones e infestaciones					
Infección del tracto urinario ⁶	29 (10,2)	15 (5,2)	2 (0,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Exploraciones complementarias					
Peso disminuido	76 (26,8)	6 (2,1)	11 (3,9)	0	Muy frecuente
Creatinina elevada en sangre	29 (10,2)	4 (1,4)	5 (1,8)	0	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	27 (9,5)	20 (7,0)	11 (3,9)	14 (4,9)	Frecuente
Alanina- aminotransferasa elevada	23 (8,1)	16 (5,6)	7 (2,5)	6 (2,1)	Frecuente
Lipasa elevada	18 (6,3)	11 (3,8)	14 (4,9)	10 (3,5)	Frecuente
Hemoglobina glucosilada elevada	9 (3,2)	0	0	0	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición					
Hiper glucemia	184 (64,8)	29 (10,1)	105 (37,0)	2 (0,7)	Muy frecuente
Apetito disminuido	101 (35,6)	30 (10,5)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestran t N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Hipopotasemia	28 (9,9)	5 (1,7)	12 (4,2)	1 (0,3)	Frecuente
Hipocalcemia	12 (4,2)	4 (1,4)	3 (1,1)	1 (0,3)	Frecuente
Deshidratación	10 (3,5)	4 (1,4)	1 (0,4)	3 (1,0)	Frecuente
Cetoacidosis ⁷	2 (0,7)	0	2 (0,7)	0	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo					
Espasmos musculares	19 (6,7)	11 (3,8)	0	0	Frecuente
Mialgia	19 (6,7)	8 (2,8)	1 (0,4)	0	Frecuente
Osteonecrosis de la mandíbula	12 (4,2)	4 (1,4)	4 (1,4)	2 (0,7)	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso					
Cefalea	51 (18,0)	38 (13,2)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Disgeusia ⁸	51 (18,0)	10 (3,5)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Trastornos psiquiátricos					
Insomnio	21 (7,4)	12 (4,2)	0	0	Frecuente
Trastornos renales y urinarios					
Lesión renal aguda	15 (5,3)	2 (0,7)	5 (1,8)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Neumonitis ⁹	5 (1,8)	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,3)	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Erupción ¹⁰	147 (51,8)	21 (7,3)	56 (19,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Alopecia	56 (19,7)	7 (2,4)	0	0	Muy frecuente
Prurito	52 (18,3)	17 (5,9)	2 (0,7)	0	Muy frecuente
Piel seca ¹¹	51 (18,0)	11 (3,8)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Eritema ¹²	17 (6,0)	2 (0,7)	2 (0,7)	0	Frecuente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Dermatitis ¹³	10 (3,5)	3 (1,0)	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de eritrodismestesia palmoplantar	5 (1,8)	1 (0,3)	0	0	Frecuente
Eritema multiforme	3 (1,1)	0	2 (0,7)	0	Frecuente
Síndrome de Stevens-Johnson	1 (0,4)	0	1 (0,4)	0	Infrecuente
Trastornos vasculares					
Hipertensión	24 (8,5)	15 (5,2)	13 (4,6)	9 (3,1)	Frecuente
Linfoedema	15 (5,3)	6 (2,1)	0	0	Frecuente
¹ Estomatitis: también incluye úlcera aftosa y ulceración de la boca. ² Fatiga (cansancio): también incluye astenia. ³ Sequedad de mucosa: también incluye boca seca, sequedad vulvovaginal. ⁴ Edema: también incluye hinchazón facial, edema facial, edema palpebral. ⁵ Hipersensibilidad: también incluye dermatitis alérgica. ⁶ Infección del tracto urinario: también incluye un único caso de urosepsis. ⁷ Cetoacidosis: también incluye cetoacidosis diabética (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). ⁸ Disgeusia: también incluye ageusia, hipogeusia. ⁹ Neumonitis: también incluye enfermedad pulmonar intersticial. ¹⁰ Erupción: también incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa. ¹¹ Piel seca: también incluye fisuras de la piel, xerosis, xeroderma. ¹² Eritema: también incluye eritema generalizado. ¹³ Dermatitis: también incluye dermatitis acneiforme.					

Tabla 7: Anomalías en pruebas de laboratorio observadas en el estudio clínico de fase III



Anomalías en pruebas de laboratorio	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Todos los grados	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Todos los grados	Piqray + fulvestrant N = 284 n (%) Grado 3 o 4	Placebo + fulvestrant N = 287 n (%) Grado 3 o 4	Categoría de frecuencia para Piqray + fulvestrant Todos los grados
Parámetros hematológicos					
Recuento disminuido de linfocitos	147 (51,8)	116 (40,4)	23 (8,1)	13 (4,5)	Muy frecuente
Hemoglobina disminuida	118 (41,5)	83 (28,9)	12 (4,2)	3 (1,0)	Muy frecuente
Tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado	60 (21,1)	45 (15,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	Muy frecuente
Recuento disminuido de plaquetas	39 (13,7)	17 (5,9)	3 (1,1)	0	Muy frecuente
Parámetros bioquímicos					
Glucosa plasmática elevada	223 (78,5)	99 (34,5)	110 (38,7)	3 (1,0)	Muy frecuente
Creatinina elevada	190 (66,9)	71 (24,7)	8 (2,8)	2 (0,7)	Muy frecuente
γ-glutamilttransferasa elevada	148 (52,1)	127 (44,3)	30 (10,6)	29 (10,1)	Muy frecuente
Alanina-aminotransferasa elevada	124 (43,7)	99 (34,5)	10 (3,5)	7 (2,4)	Muy frecuente
Lipasa elevada	119 (41,9)	73 (25,4)	19 (6,7)	17 (5,9)	Muy frecuente
Calcio corregido disminuido	76 (26,8)	57 (19,9)	6 (2,1)	4 (1,4)	Muy frecuente
Glucosa plasmática disminuida	73 (25,7)	40 (13,9)	1 (0,4)	0	Muy frecuente
Albúmina disminuida	39 (13,7)	22 (7,7)	0	0	Muy frecuente
Potasio disminuido	39 (13,7)	8 (2,8)	16 (5,6)	2 (0,7)	Muy frecuente
Magnesio disminuido	31 (10,9)	12 (4,2)	1 (0,4)	0	Muy frecuente

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Desde la comercialización de Piqray, se han notificado las siguientes reacciones adversas a través de notificaciones espontáneas y casos publicados. Dado que estas reacciones se notifican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma confiable su frecuencia y, por ello, se considera desconocida.

Tabla 8: Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Síndrome hiperglucémico hiperosmolar no cetósico (SHHNC)

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de RA específicas y recomendaciones de tratamiento, cuando corresponda

Hiperglucemia

En el estudio clínico de fase III, se notificó hiperglucemia (GPA >160 mg/dl) en 184 (64,8%) pacientes. Un evento de hiperglucemia se resolvió a grado ≤ 1 (GPA < 160 mg/dl) en 166 (88,8%) de las 187 pacientes. En el grupo de Piqray más fulvestrant, se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debido a eventos de hiperglucemia en el 26,8% y 28,9% de las pacientes, respectivamente. En 19 (6,7%) pacientes se notificaron EA de hiperglucemia que provocaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant.

Erupción

En el estudio clínico de fase III, se notificaron EA de erupción (que incluyeron erupción maculopapular, erupción macular, erupción generalizada, erupción papular, erupción pruriginosa, dermatitis y dermatitis acneiforme) en 153 (53,9%) pacientes. En algunos casos, la erupción puede estar acompañada de prurito y piel seca. En la mayoría de los casos la erupción fue leve o moderada (grado 1 o 2) y respondió al tratamiento. Se notificaron eventos de erupción de grado 2 y 3 en el 13,7% y el 20,1% de las pacientes, respectivamente. No se notificó ninguna erupción de grado 4. En las pacientes que presentaron erupción de grado 2 o 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la primera manifestación de erupción de grado 2 o 3 fue de 12 días (intervalo: 2 a 220 días). Se notificaron interrupciones y ajustes de la dosis debidos a erupción en el 21,8% y 9,2% de las pacientes, respectivamente, en el grupo de Piqray más fulvestrant.

Debe iniciarse un tratamiento tópico con corticoesteroides ante los primeros signos de erupción, y en los casos moderados o severos debe considerarse el uso de corticoesteroides orales. Además, se recomienda el uso de antihistamínicos para tratar los síntomas asociados a la erupción. En el estudio clínico de fase III, el 73,9% (113/153) de las pacientes que presentaron erupción comunicaron el uso de por lo menos un corticoesteroide tópico, y el 67,3% (103/153), el uso de por lo menos un antihistamínico oral. El 23% (66/284) de las pacientes recibieron corticoesteroides sistémicos por algún EA de erupción. De las pacientes que recibieron corticoesteroides sistémicos, el 55% (36/66) recibieron corticoides orales contra la erupción. En la mayoría de las pacientes (141/153 [92%]), se resolvió por lo menos un evento de erupción. En 12 pacientes (4,2%) se suspendió de forma permanente el tratamiento con Piqray y/o con fulvestrant debido a los EA de erupción.

Un subgrupo de 86 pacientes recibió tratamiento contra las erupciones, como antihistamínicos, antes de la aparición de erupción. En estas pacientes, los casos de erupción notificados fueron menos frecuentes que en la población general, por ejemplo: erupción de cualquier grado (26,7% frente a 53,9%), erupción de grado 3 (11,6% frente a 20,1%) y erupción que provocó la suspensión permanente de Piqray (3,5% frente a 4,2%). Por consiguiente, en el momento de iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos como medida profiláctica. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, según se describe en la Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción.

Toxicidad gastrointestinal (náuseas, diarrea, vómitos)

En el estudio de fase III, se notificó diarrea, náuseas y vómitos (véase la Tabla 6 Reacciones adversas) en el 57,7%, 44,7% y 27,1% de las pacientes, respectivamente, y estos EA causaron la suspensión permanente de Piqray y/o de fulvestrant en 8 (2,8%), 5 (1,8%) y 3 (1,1%) de las pacientes, respectivamente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificaron eventos de diarrea de hasta grado 2 y 3 en el 18,3% y 6,7% de las pacientes respectivamente. No se notificó ningún caso de diarrea de grado 4 en el estudio clínico de fase III. En las pacientes que presentaron diarrea de grado ≥ 2 , la mediana del tiempo transcurrido hasta la manifestación de la diarrea de grado ≥ 2 fue de 46 días (intervalo: 1 - 442 días).

Durante el tratamiento con Piqray se notificaron casos de diarrea severa con consecuencias clínicas como deshidratación y lesión renal aguda, que se resolvieron con la intervención adecuada (véase la Tabla 6 Reacciones adversas). El tratamiento de las pacientes debe basarse en las normas asistenciales locales de atención médica, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico. En el estudio clínico de fase III, se utilizaron medicamentos antieméticos (p. ej., ondansetrón) y antidiarreicos (p. ej., loperamida) en 27/149 (18,1%) y 104/164 (63,4%) pacientes para el control de los síntomas.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En el estudio clínico de fase III, se notificó ONM en el 4,2% (12/284) de las pacientes del grupo de Piqray más fulvestrant, en comparación con el 1,4% (4/287) de las pacientes del grupo del placebo más fulvestrant. Todas las pacientes que presentaron ONM recibieron también bisfosfonatos con anterioridad o simultáneamente (p. ej., ácido zoledrónico) o inhibidores del ligando del receptor RANK (p. ej., denosumab). Por lo tanto, en las pacientes que reciben Piqray y bisfosfonatos o inhibidores del ligando del RANK no se puede descartar un riesgo más elevado de sufrir ONM.

Interacciones:

El alpelisib se elimina principalmente por hidrólisis extrahepática (45%), mediada por varias enzimas (esterasas, amidasas, colinesterasa), y por vía hepatobiliar y secreción intestinal (40%). La contribución general de la CYP3A4 al metabolismo y depuración global del alpelisib en el ser humano es baja ($\leq 15\%$) y, por lo tanto, Piqray puede administrarse sin ningún ajuste de la dosis junto con medicamentos inhibidores o inductores de la CYP3A4.

Medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de alpelisib

Inhibidores de la BCRP

El alpelisib es un sustrato sensible de la BCRP (proteína de resistencia farmacológica en el cáncer de mama) in vitro, un transportador que se expresa principalmente en el hígado, en el intestino y en la barrera hematoencefálica. La absorción del alpelisib no se verá afectada por la inhibición de la BCRP debido a la saturación del transportador en el intestino. Sin embargo, debido a que la BCRP participa en la secreción hepatobiliar y la secreción intestinal del alpelisib, se recomienda actuar con precaución cuando se administre Piqray junto con un inhibidor de la BCRP (p. ej., eltrombopag, lapatinib, pantoprazol), ya que la inhibición de la BCRP en el hígado y el intestino, después de la absorción, puede provocar un aumento de la exposición sistémica a Piqray.

Medicamentos cuya concentración plasmática puede ser alterada por el alpelisib

Sustratos de la CYP3A4

No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP3A4 (p. ej., everólimus, midazolam).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda precaución cuando se utilice Piqray en combinación con sustratos de la CYP3A4 que posean además un posible efecto cronodependiente inhibitor e inductor de la CYP3A4 que afecte su propio metabolismo (p. ej., rifampicina, ribociclib, encorafenib). Las simulaciones con modelos farmacocinéticos fisiológicos indican que la exposición sistémica a tales autoinhibidores y autoinductores de la CYP3A4 puede disminuir y aumentar, respectivamente, con la coadministración de Piqray.

Sustratos de la CYP2C9 que tienen margen terapéutico estrecho

Las evaluaciones in vitro indicaron que la actividad farmacológica puede verse reducida por los efectos inductores del alpelisib sobre la CYP2C9. A partir de datos obtenidos en modelos farmacocinéticos fisiológicos con un sustrato sensible de la CYP2C9, la warfarina, tras la coadministración de alpelisib (300 mg una vez al día durante 20 días) se estimó que los cocientes del área bajo la curva de concentraciones plasmáticas en función del tiempo (AUC) y de la concentración plasmática máxima (C_{máx}) de la Warfarina eran de 0,91 y 0,99, respectivamente, lo que indica que el efecto inductor del alpelisib sobre la CYP2C9 es débil o nulo. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra Piqray junto con sustratos de la CYP2C9 cuyo margen terapéutico es estrecho (p. ej., warfarina). No obstante, se recomienda actuar con precaución puesto que no hay datos clínicos.

Sustratos sensibles de la CYP2B6 que tienen margen terapéutico estrecho

A partir de la evaluación con modelos farmacocinéticos mecanísticos estáticos con sustratos sensibles de la CYP2B6, como el bupropión, puede esperarse una exposición hasta tres veces menor si se coadministra con alpelisib según la evaluación in vitro; no se han realizado estudios clínicos. Los sustratos sensibles de la CYP2B6 (p. ej., bupropión) o los sustratos de la CYP2B6 con estrecho margen terapéutico deben utilizarse con precaución en combinación con Piqray, ya que Piqray puede reducir la actividad clínica de esos medicamentos.

Interacciones del fármaco con alimentos

En sujetos sanos, la administración conjunta de alpelisib con alimentos aumentó el AUC del alpelisib en un 77%. Por consiguiente, Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días.

Anticonceptivos hormonales

No se sabe en la actualidad si el alpelisib puede menoscabar la eficacia de los anticonceptivos hormonales de acción sistémica.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Piqray debe instaurarlo un médico con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos.

Posología

Población destinataria general

La selección de pacientes con cáncer de mama avanzado RH+ y HER2- para el tratamiento con Piqray debe realizarse en función de la presencia de mutación en la PIK3CA en

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



muestras tumorales o plasmáticas, determinada con una prueba validada. Si no se detecta mutación en la muestra de plasma, se analizará la muestra de tejido tumoral, si la hay.

En el estudio clínico de fase III no se constató un beneficio terapéutico en pacientes sin mutaciones en PIK3CA.

La dosis recomendada de Piqray es de 300 mg (dos comprimidos recubiertos de 150 mg) administrados por vía oral una vez al día sin interrupción. Piqray debe tomarse inmediatamente después de una comida, aproximadamente a la misma hora todos los días. La dosis diaria máxima recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se omite una dosis de Piqray, esta puede tomarse lo antes posible tras la ingestión de alimentos mientras no hayan transcurrido más de 9 horas desde el momento en que hubiera debido tomarse. Si hubieran transcurrido más de 9 horas, hay que omitir la dosis de ese día y tomar Piqray al día siguiente en el horario habitual. Si la paciente vomita después de tomar la dosis de Piqray, no deberá tomar una dosis adicional ese día, sino que reanudará el esquema posológico usual al día siguiente en el horario habitual.

La dosis recomendada de fulvestrant, cuando se administre con Piqray, es de 500 mg por vía intramuscular los días 1, 15 y 29, y luego una vez al mes. Consulte la información completa para la prescripción de fulvestrant.

El tratamiento debe continuar mientras se observe un beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad inaceptable. Para mejorar la tolerabilidad podría ser necesario modificar la posología.

Modificaciones posológicas

La dosis diaria recomendada de Piqray es de 300 mg. Si se producen reacciones adversas severas o intolerables, es posible que haya que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender definitivamente el tratamiento con Piqray. Si fuera necesario reducir la dosis, en la Tabla 1 se resumen las directrices relativas a las modificaciones posológicas recomendadas ante la presencia de reacciones adversas (RA). Se recomiendan dos reducciones de la dosis como máximo, tras lo cual el tratamiento con Piqray se deberá suspender de forma definitiva. La reducción de la dosis debe basarse en la peor toxicidad precedente.

Tabla 1 Directrices recomendadas para la reducción de la dosis ante la presencia de reacciones adversas a Piqray

Nivel de dosis de Piqray	Dosis y esquema de administración	Cantidad de comprimidos y concentración
Dosis inicial	300 mg/d, sin interrupción	2 comprimidos de 150 mg
Primera reducción de la dosis	250 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg y 1 comprimido de 50 mg
Segunda reducción de la dosis	200 mg/d, sin interrupción	1 comprimido de 200 mg

¹ En caso de pancreatitis se permite una sola reducción de la dosis.

En las Tablas 2, 3 y 5 se resumen las recomendaciones relativas a la interrupción temporal de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión definitiva del tratamiento con Piqray frente a RA específicas. El plan de tratamiento con Piqray en cada paciente se basará en el criterio clínico del médico responsable, quien deberá evaluar los riesgos y beneficios del tratamiento en cada caso específico y confirmar, si fuera necesario, los valores de los análisis bioquímicos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hiperglucemia

Se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de la hiperglucemia y se deben recomendar cambios en el estilo de vida según las pautas locales (p. ej., de la American Diabetes Association [ADA]) brindando asesoramiento en materia de ejercicio y alimentación (p. ej., comidas pequeñas y frecuentes, pocos carbohidratos, mucha fibra, poca ingestión de alimentos procesados, tres comidas con una composición equilibrada de macronutrientes y dos refrigerios pequeños optativos en vez de una gran comida).

Deben determinarse los valores de glucosa plasmática en ayunas, de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o de ambas antes de iniciar el tratamiento con Piqray. En pacientes con concentraciones anormales de glucosa en el intervalo de valores de prediabetes o diabetes, debe corregirse la concentración de glucosa antes de iniciar el tratamiento con Piqray, y debe hacerse un seguimiento riguroso de dichas pacientes para permitir la detección temprana y el tratamiento inmediato de la hiperglucemia.

Después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la glucosa en ayunas (GA, en plasma o sangre) por lo menos una vez por semana durante las primeras 2 semanas, y posteriormente cada 4 semanas y cuando esté clínicamente indicado. La HbA1c debe vigilarse cada 3 meses según lo indique la situación clínica.

Si la paciente presenta hiperglucemia después de iniciar el tratamiento con Piqray, debe vigilarse la GA según esté indicado clínicamente, y al menos dos veces por semana hasta que la GA disminuya a ≤ 160 mg/dl. Durante el tratamiento con la medicación antidiabética, se debe continuar vigilando la GA al menos una vez por semana durante 8 semanas, y posteriormente cada 2 semanas y según esté clínicamente indicado.

Tabla 2 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de hiperglucemia

Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
>LSN - 160 mg/dl o >LSN - 8,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .
>160 a 250 mg/dl o >8,9 a 13,9 mmol/l	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales ² .



Glucosa en ayunas (GA) ²	Recomendación
Las modificaciones posológicas y el tratamiento deben basarse únicamente en los valores de GA (plasmáticos o sanguíneos).	
	Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético oral que corresponda ^{2,3} , reducir la dosis de Piqray en un nivel de dosis y seguir las recomendaciones específicas según el valor de la GA.
>250 a 500 mg/dl o >13,9 a 27,8 mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento con antidiabéticos orales² y pensar en la posibilidad de administrar otros antidiabéticos (p. ej., insulina³) durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia, según esté clínicamente indicado. Administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente (p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad).</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 3 a 5 días con el tratamiento antidiabético que corresponda, se recomienda la interconsulta con un médico experto en el tratamiento de la hiperglucemia.</p> <p>Si la GA no disminuye a ≤ 160 mg/dl u 8,9 mmol/l en el plazo de 21 días con el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3}, se debe suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
>500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l	<p>Interrumpir temporalmente la administración de Piqray.</p> <p>Iniciar o intensificar el tratamiento antidiabético que corresponda^{2,3} (administrar hidratación intravenosa y pensar en la posibilidad de administrar el tratamiento pertinente [p. ej., corrección del desequilibrio hidroelectrolítico, de la cetoacidosis o de la hiperosmolaridad]); reevaluar a las 24 horas y cuando esté clínicamente indicado.</p> <p>Si la GA disminuye a ≤ 500 mg/dl o $\leq 27,8$ mmol/l, seguir las recomendaciones específicas para el valor de GA de < 500 mg/dl.</p> <p>Si se confirma un valor de GA > 500 mg/dl o $\geq 27,8$ mmol/l, suspender definitivamente el tratamiento con Piqray.</p>
<p>¹ Los valores de glucosa en ayunas son una indicación del grado de hiperglucemia según la versión 4.03 de los CTCAE. CTCAE: criterios terminológicos comunes para la clasificación de eventos adversos.</p> <p>² Deberá iniciarse la administración de los medicamentos antidiabéticos que correspondan, tales como metformina, inhibidores del SGLT2 o insulinosensibilizantes (como las tiazolidinonas o los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa-4) y se deberá revisar tanto su información para la prescripción para consultar las recomendaciones acerca de las dosis y los ajustes de la dosis, como las directrices locales para el tratamiento de la diabetes. En el estudio clínico de fase III se recomendó la administración de metformina con la siguiente orientación: Se debe iniciar la administración de metformina en dosis de 500 mg una vez al día. Según la tolerabilidad, dicha dosis se podrá aumentar a 500 mg dos veces al día y luego a 500 mg con el desayuno y 1000 mg con la cena, con un aumento adicional a 1000 mg dos veces al día si fuera necesario (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).</p> <p>³ Como se recomendó en el estudio clínico de fase III, se puede usar insulina durante 1 a 2 días hasta la resolución de la hiperglucemia. Sin embargo, puede que esto no sea necesario en la mayoría de los casos de hiperglucemia causados por el alpelisib, dada la corta vida media del alpelisib y la previsible normalización de la concentración de glucosa tras la interrupción de Piqray.</p>	

Erupción

Al iniciar el tratamiento con Piqray cabe la posibilidad de administrar antihistamínicos orales con fines profilácticos. La severidad de la erupción determinará si hay que interrumpir temporalmente la administración, reducir la dosis o suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray, tal como se describe en la Tabla 3.

Tabla 3 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de erupción

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Grado	Recomendación
Todos los grados	Siempre se debe pensar en la posibilidad de interconsulta con un dermatólogo.
Grado 1 (<10% de la superficie corporal [SC] con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar un tratamiento tópico con corticoesteroides. Pensar en la posibilidad de añadir un tratamiento antihistamínico oral para aliviar los síntomas. Si la erupción activa no mejora en el plazo de 28 días con el tratamiento que corresponda, agregar una dosis baja de corticoesteroides sistémicos.
Grado 2 (10% a 30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos y antihistamínicos orales. Sopesar las ventajas de un tratamiento con dosis bajas de corticoesteroides sistémicos. Si la erupción mejora a grado ≤ 1 en el plazo de 10 días, puede suspenderse la administración de corticoesteroides sistémicos.
Grado 3 (p. ej., erupción severa que no responde al tratamiento médico). (>30% de la SC con toxicidad cutánea activa)	Interrumpir la administración de Piqray hasta que la erupción mejore a grado ≤ 1 . Iniciar o intensificar el tratamiento con corticoesteroides tópicos o sistémicos, y antihistamínicos. Una vez que la erupción mejore a grado ≤ 1 , reanudar la administración de Piqray en el nivel de dosis inmediato inferior.
Grado 4 (p. ej., dermatosis severas de tipo ampoloso, vesicante o exfoliativo). (cualquier % de SC asociado a sobreinfección extensa, con indicación de antibióticos intravenosos; consecuencias potencialmente mortales)	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

Tabla 4 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de diarrea

Grado ¹	Recomendación
Grado 1	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 2	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el mismo nivel de dosis. Si la diarrea reaparece como grado ≥ 2 , interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 3 ²	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Iniciar o intensificar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado.
Grado 4 ²	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² El tratamiento de las pacientes también debe basarse en las normas asistenciales locales, por lo que respecta a la vigilancia del equilibrio hidroelectrolítico, la administración de medicamentos antieméticos y antidiarreicos y/o rehidratación y la administración de suplementos electrolíticos, según esté indicado desde el punto de vista clínico.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras reacciones adversas

Tabla 5 Modificación de la dosis y procedimiento en caso de otras reacciones adversas (excepto hiperglucemia, erupción y diarrea)

Grado	Recomendación
Grado 1 o 2	No es necesario ajustar la dosis de Piqray. Iniciar el tratamiento médico que corresponda y mantener a la paciente bajo observación según esté clínicamente indicado ^{2,3} .
Grado 3	Interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 , y luego reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior ² .
Grado 4	Suspender permanentemente la administración de Piqray.

¹ Clasificación según la versión 5.0 de los CTCAE.

² Para pancreatitis de grado 2 y 3, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior. Se permite solamente una reducción de la dosis. Si la toxicidad reaparece, suspender de forma definitiva el tratamiento con Piqray.

³ Para la elevación de la bilirrubina total de grado 2, interrumpir la administración de Piqray hasta que haya una mejoría a grado ≤ 1 y reanudar la administración con la misma dosis si se observa una mejoría en ≤ 14 días, o bien reanudar la administración en el nivel de dosis inmediato inferior si hay una mejoría en >14 días.

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant, donde figuran directrices para modificar la dosis en caso de toxicidad y otros datos de interés sobre la seguridad del producto.

Poblaciones especiales

Disfunción renal

Según el análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal leve o moderada. Se recomienda precaución en pacientes con disfunción renal severa, dada la falta de experiencia de uso de Piqray en esta población.

Disfunción hepática

Según los resultados de un estudio de disfunción hepática en sujetos no oncológicos con disfunción hepática, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con disfunción hepática leve, moderada o severa (clase A, B o C de Child-Pugh, respectivamente).

Consulte la información completa para la prescripción del fulvestrant para modificar la dosis en caso de disfunción hepática.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Piqray en pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es preciso ajustar la posología en pacientes mayores de 65 años.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012025 emitido mediante Acta No. 12 de 2021 numeral 3.1.1.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211057089
- Información para prescribir versión Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057089
- Declaración Sucinta: Ref. No. 2020-PSB/GLC-1146-s de fecha de distribución el 23 de noviembre de 2020 allegada mediante radicado No. 20211057089

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.34. ZEJULA® TOSILATO DE NIRAPARIB MONOHIDRATO EQUIVALENTE A 100 MG DE NIRAPARIB

Expediente : 20213253
Radicado : 20211212165
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene tosilato de Niraparib monohidrato equivalente a 100 mg de Niraparib.

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

ZEJULA está indicado:

- Para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, en estadio avanzado, quienes se encuentren en respuesta parcial o completa tras terminar quimioterapia de primera línea basada en platino.
- En monoterapia para el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer epitelial de alto grado de ovario, trompa de Falopio o peritoneal primario, en recaída y sensible a platino, quienes estén en respuesta parcial o completa tras quimioterapia basada en platino.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al niraparib o a alguno de los excipientes incluidos en Excipientes
Lactancia

Precauciones y advertencias:

Reacciones adversas hematológicas

Se han reportado reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) en pacientes tratadas con niraparib. En el estudio PRIMA, los pacientes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elegibles para el tratamiento con ZEJULA presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,500$ células/ μL ; plaquetas $\geq 100,000$ células/ μL y hemoglobina ≥ 10 g/dL previos al tratamiento. La incidencia general de trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 en hallazgos clínicos y/o de laboratorio fue reportada, respectivamente, en el 39%, 31% y 21% de los pacientes tratados con ZEJULA. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 4%, 2% y 2% de los pacientes, respectivamente.

En pacientes que recibieron una dosis inicial de niraparib según el peso o el recuento de plaquetas iniciales, se reportaron trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 , en el 22%, 23% y 15% de los pacientes tratados con ZEJULA respectivamente. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 3%, 3% y 2% de los pacientes, respectivamente.

En el estudio NOVA, los pacientes elegibles para el tratamiento con ZEJULA presentaron los siguientes parámetros hematológicos iniciales: recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,500$ células/ μL ; plaquetas $\geq 100,000$ células/ μL y hemoglobina ≥ 9 g/dL previos al tratamiento.

Se reportó trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 en el 29%, 25% y 20% de los pacientes tratados con ZEJULA, respectivamente. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en el 3%, 1% y 2% de los pacientes, respectivamente.

Se informaron trombocitopenia, anemia y neutropenia de grado ≥ 3 , respectivamente, en el 28%, 27% y 13% de los pacientes tratados con ZEJULA en QUADRA. La interrupción por trombocitopenia, anemia y neutropenia ocurrió en un 4%, 2% y 1% de los pacientes, respectivamente.

Si un paciente desarrolla toxicidad hematológica persistente grave que incluye pancitopenia y que no se resuelve a los 28 días de la interrupción del tratamiento, debe interrumpirse el tratamiento con ZEJULA.

Deben realizarse hemogramas completos semanalmente durante el primer mes, seguido de un control mensual por los siguientes 10 meses de tratamiento y periódicamente después de este período para controlar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro hematológico durante el tratamiento.

Debido al riesgo de trombocitopenia, los anticoagulantes y los productos medicinales que reduzcan el recuento de trombocitos deben utilizarse con precaución (consulte Reacciones Adversas).

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Se han informado casos de síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda (SMD/LMA), incluidos casos con consecuencias fatales, en pacientes que recibieron ZEJULA.

En ensayos clínicos, la duración del tratamiento con ZEJULA en pacientes previo al desarrollo del SMD/LMA varió de 1 mes a >4 años. Los casos fueron típicos de SMD/LMA secundarios relacionados con el tratamiento oncológico. Todos los pacientes habían recibido regímenes de quimioterapia con platino, y muchos también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. Algunos de los pacientes tenían antecedentes de supresión de médula ósea.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En caso de sospecha de SMD/LMA o de toxicidades hematológicas prolongadas, la paciente debe ser remitida a un hematólogo para evaluación adicional. Si se confirma la existencia de SMD/LMA debe interrumpirse el tratamiento con ZEJULA

Hipertensión, incluida la crisis hipertensiva

Se ha reportado hipertensión, incluida la crisis hipertensiva, con el uso de ZEJULA (consulte Reacciones Adversas). La hipertensión preexistente debe ser controlada de forma adecuada antes de comenzar el tratamiento con ZEJULA. Se deben controlar la presión arterial y la frecuencia cardíaca por lo menos semanalmente durante los primeros dos meses, después mensualmente durante el primer año, y periódicamente durante el resto del tratamiento con ZEJULA.

La hipertensión debe ser controlada médicamente con productos medicinales antihipertensivos y, de ser necesario, con el ajuste de la dosis de ZEJULA (consulte Posología). En el programa clínico, las mediciones de la presión arterial se obtuvieron en el día 1 de cada ciclo de 28 días mientras el paciente continuaba el tratamiento con ZEJULA. En la mayoría de los casos, la hipertensión fue controlada adecuadamente mediante un tratamiento antihipertensivo estándar y con o sin el ajuste de la dosis de ZEJULA (consulte Posología). ZEJULA se debe interrumpir si la crisis hipertensiva o la hipertensión médicamente significativa no pueden controlarse adecuadamente con tratamiento antihipertensivo.

Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)

Ha habido reportes raros (0.09% de los pacientes del ensayo clínico) de pacientes tratados con ZEJULA que desarrollaron signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES) (consulte Reacciones Adversas). El PRES es un trastorno neurológico inusual que puede presentarse con signos y síntomas como convulsiones, dolores de cabeza, alteración del estado mental, alteración visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión relacionada. Un diagnóstico de PRES requiere la confirmación con imágenes del cerebro, preferentemente una imagen por resonancia magnética (RMN). En pacientes que desarrollen PRES, se recomienda el tratamiento de síntomas específicos que incluyen el control de la hipertensión, junto con la interrupción de ZEJULA. Se desconoce la seguridad de reanudar el tratamiento con ZEJULA en pacientes que hayan experimentado PRES previamente.

Embarazo/anticoncepción

No se debe utilizar ZEJULA durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no estén dispuestas a utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de ZEJULA (consulte Embarazo). Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento.

Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No existen datos clínicos sobre los efectos de niraparib en la fertilidad. En ratas y perros se observó una disminución reversible de la espermatogénesis (consulte Toxicología y/o farmacología animal).

Embarazo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las mujeres en edad fértil no deben quedar embarazadas mientras reciban el tratamiento ni estar embarazadas al comienzo del tratamiento. Todas las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes del tratamiento. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos altamente efectivos durante el tratamiento y durante 6 meses después de recibir la última dosis de ZEJULA.

No hay datos o éstos son limitados respecto al uso del niraparib en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción ni para el desarrollo en animales. Sin embargo, con base en su mecanismo de acción, niraparib podría causar daño embrionario o fetal, incluso muerte embrionaria y efectos teratogénicos, si se administra a una mujer embarazada. ZEJULA no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si niraparib o sus metabolitos se eliminan en la leche materna. La lactancia materna está contraindicada durante la administración de ZEJULA y durante 1 mes después de recibir la última dosis (consulte Contraindicaciones).

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Es posible que ZEJULA influya sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que toman ZEJULA pueden presentar astenia, fatiga, dificultad para concentrarse y mareos. Los pacientes que experimenten estos síntomas deben tener precaución al manejar o utilizar máquinas.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

Tabla de reacciones adversas

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en los datos combinados de los ensayos PRIMA y NOVA en pacientes que recibieron ZEJULA en monoterapia y durante la experiencia posterior a la comercialización (consulte la Tabla 4).

Las frecuencias de aparición de reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); y muy raros ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, se presentan los efectos adversos en orden decreciente de gravedad.

Tabla 4: Lista tabulada de reacciones adversas^a

Clase de Órgano o Sistema	Frecuencia de todos los grados de CTCAE ^b	Frecuencia de los grados 3 o 4 de CTCAE ^b
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes Infección del tracto urinario Frecuentes Bronquitis, conjuntivitis	Poco frecuentes Infección del tracto urinario, bronquitis
Neoplasias benignas, malignas e inespecíficas (incluyendo quistes y pólipos)	Frecuentes Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda	Frecuentes Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia, leucopenia Frecuentes Infección neutropénica Poco frecuentes Neutropenia febril, pancitopenia, sepsis neutropénica	Muy frecuentes Trombocitopenia, anemia, neutropenia Frecuentes Leucopenia Poco frecuentes Infección neutropénica, neutropenia febril, sepsis neutropénica, pancitopenia
Trastornos del sistema inmune	Frecuentes Hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia)	Poco frecuentes Hipersensibilidad (incluyendo anafilaxia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Apetito disminuido Frecuentes Hipocalcemia	Frecuentes Hipocalcemia Poco frecuentes Apetito disminuido
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes Insomnio Frecuentes Ansiedad, depresión, deterioro cognitivo ^c Poco frecuentes Estado confusional/desorientación, alucinaciones	Poco frecuentes Insomnio, ansiedad, depresión, estado confusional/desorientación, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes Dolor de cabeza, mareos Frecuentes Disgeusia Raros Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)	Poco frecuentes Dolor de cabeza Raros Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)
Trastornos cardíacos	Muy frecuentes Palpitaciones Frecuentes Taquicardia	
Trastornos vasculares	Muy frecuentes Hipertensión Raros Crisis hipertensiva	Frecuentes Hipertensión Raros Crisis hipertensiva
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes Disnea, tos y nasofaringitis Frecuentes Epistaxis Poco frecuentes Neumonitis no infecciosa	Poco frecuentes Disnea, epistaxis, neumonitis no infecciosa

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Náuseas, estreñimiento, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dispepsia Frecuentes Boca seca, mucositis, estomatitis	Frecuentes Náuseas, vómitos, dolor abdominal Poco frecuentes Diarrea, estreñimiento, mucositis, estomatitis, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Fotosensibilidad, erupción	Poco frecuentes Fotosensibilidad, erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Dolor de espalda, artralgia Frecuentes Mialgia	Poco frecuentes Dolor de espalda, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes Fatiga, astenia Frecuentes Edema periférico	Frecuentes Fatiga, astenia
Exploraciones complementarias	Frecuentes Elevación de la gamma- glutamil transferasa, AST elevada, aumento de creatinina en sangre, ALT elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, disminución de peso	Frecuentes Elevación de la gamma- glutamil transferasa, ALT elevada Poco frecuentes AST elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre

^a. Frecuencia basada en los datos de los estudios clínicos con niraparib que no se limitan a los estudios fundamentales de monoterapia NOVA o PRIMA.

^b. CTCAE=Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos versión 4.02

^c. Incluye alteración de la memoria, alteración de la concentración.

Las reacciones adversas identificadas en el grupo de pacientes que recibieron una dosis inicial de ZEJULA de 200 mg según su peso o recuento de plaquetas inicial fue de frecuencia similar o menos en comparación con el grupo que recibió 300 mg (Tabla 4). Consulte Advertencias y Precauciones para obtener información específica acerca de la frecuencia de la trombocitopenia, anemia y neutropenia.

Las reacciones adversas graves más frecuentes >1% (frecuencias emergentes del tratamiento) fueron la trombocitopenia y la anemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las reacciones adversas hematológicas (trombocitopenia, anemia, neutropenia) incluidos los diagnósticos clínicos y/o los hallazgos de laboratorio generalmente ocurrieron de forma temprana durante el tratamiento con ZEJULA, y la incidencia disminuyó con el tiempo.

En el programa clínico, las reacciones adversas hematológicas fueron controladas mediante análisis de laboratorio y ajuste de la dosis (consulte Posología).

Trombocitopenia

En el estudio PRIMA general, el 39% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron trombocitopenia de grado 3 o 4 en comparación con el 0.4% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 22 días (rango: 15 a 335 días) y con una mediana de la duración de 6 días (rango: 1 a 374 días). La interrupción por trombocitopenia ocurrió en el 4% de los pacientes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el NOVA, alrededor del 60% de los pacientes que recibieron ZEJULA experimentaron trombocitopenia de cualquier grado, y el 34% de los pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3 o 4. En pacientes con un recuento de plaquetas inicial menor a 180,000 células/ μ L, la trombocitopenia de cualquier grado y de grado 3 o 4 ocurrió en el 76% y el 45% de los pacientes, respectivamente. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de trombocitopenia, independientemente del grado y la trombocitopenia de grado 3 o 4, fue de 22 y 23 días, respectivamente. El índice de nuevas incidencias de trombocitopenia después de que se realizaran ajustes intensivos de la dosis durante los primeros dos meses de tratamiento desde el ciclo 4 fue de 1.2%. La mediana de la duración de los eventos de trombocitopenia de cualquier grado fue de 23 días, y la mediana de duración de la trombocitopenia de grado 3 o 4 fue de 10 días. Los pacientes tratados con ZEJULA que presentan trombocitopenia podrían tener un aumento del riesgo de hemorragia. La interrupción por eventos de trombocitopenia (trombocitopenia y recuento de plaquetas disminuido) ocurrió en alrededor del 3% de los pacientes.

En el estudio NOVA, 48 de 367 (13 %) pacientes experimentaron hemorragias con trombocitopenia concurrente; todas las hemorragias concurrentes con trombocitopenia fueron de grado 1 o 2 en severidad, excepto un evento grado 3 de petequia y hematoma observados simultáneamente con un evento adverso serio de pancitopenia. La trombocitopenia fue más frecuente en las pacientes cuyo recuento inicial de plaquetas era inferior a 180.000 células/ μ L. Aproximadamente el 76 % de las pacientes con un recuento inicial de plaquetas inferior (< 180.000 células/ μ L) que recibieron niraparib experimentaron trombocitopenia de cualquier grado, y el 45 % de las pacientes experimentaron trombocitopenia de grado 3/4. Se ha observado pancitopenia en < 1 % de las pacientes que recibieron niraparib.

Anemia

En el estudio PRIMA general, el 31% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron anemia de grado 3 o 4 en comparación con el 2% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 80 días (rango: 15 a 533 días) y con una mediana de la duración de 7 días (rango: 1 a 119 días). La interrupción por anemia ocurrió en el 2% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 50% de los pacientes experimentaron anemia de cualquier grado, y el 25% experimentó anemia de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de anemia de cualquier grado fue de 42 días, y de 85 días para eventos de grado 3 o 4. La mediana de la duración de la anemia de cualquier grado fue de 63 días, y de 8 días para eventos de grado 3 o 4. La anemia de cualquier grado podría persistir durante el tratamiento con ZEJULA. En el programa clínico, la anemia se trató con controles analíticos, modificación de la dosis (consulte Posología) y, cuando se requirió, con transfusiones de hematíes. La interrupción por anemia ocurrió en el 1% de los pacientes.

Neutropenia

En el estudio PRIMA general, 21% de los pacientes tratados con ZEJULA presentaron neutropenia de grado 3 o 4 en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 29 días (rango: 15 a 421 días) y con una mediana de la duración de 8 días (rango: 1 a 42 días). La interrupción por neutropenia ocurrió en el 2% de los pacientes.

En el NOVA, alrededor del 30% de los pacientes que recibieron ZEJULA experimentaron neutropenia de cualquier grado, y el 20% de los pacientes experimentaron neutropenia de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas de neutropenia de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cualquier grado fue de 27 días, y de 29 días para eventos de grado 3 o 4. La mediana de la duración de la neutropenia de cualquier grado fue de 26 días, y de 13 días para eventos de grado 3 o 4. Además, se administró factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) a, aproximadamente, el 6% de los pacientes tratados con ZEJULA como tratamiento concomitante de la neutropenia. La interrupción por eventos de neutropenia ocurrió en el 2% de los pacientes.

Síndrome mielodisplásico/leucemia mieloide aguda

En los estudios clínicos, se produjeron casos de SMD/LMA en el 1 % de las pacientes tratadas con niraparib, con un 41 % de los casos con desenlace mortal. La incidencia fue mayor en pacientes con cáncer de ovario recidivante que habían recibido 2 o más líneas de quimioterapia previa con platino y con gBRCAmut tras un seguimiento de supervivencia de 5.6 años. Todas las pacientes tenían factores potenciales que contribuían al desarrollo de SMD/LMA, ya que habían recibido quimioterapia previa con agentes de platino.

Muchas también habían recibido otros agentes que dañan el ADN y radioterapia. La mayoría de los informes fueron en portadoras de gBRCAmut. Algunas de las pacientes tenían antecedentes de cáncer previo o de supresión de la médula ósea.

En el estudio PRIMA, la incidencia de SMD/LMA fue del 0.8 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 0.4 % en las que recibieron placebo.

En el estudio NOVA, en pacientes con cáncer de ovario recidivante que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino, la incidencia global de SMD/LMA fue del 3.5 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 1.7 % en las que recibieron placebo, con un seguimiento de 5.6 años. En las cohortes gBRCAmut y no gBRCAmut, la incidencia de SMD/LMA fue del 6.6 % y el 1.7 % en las pacientes que recibieron niraparib y del 3.1 % y el 0.9 % en las pacientes que recibieron placebo, respectivamente.

Hipertensión

En el estudio PRIMA, la hipertensión de grado 3 o 4 ocurrió en el 6% de los pacientes tratados con ZEJULA en comparación con el 1% de los pacientes tratados con placebo con una mediana del tiempo desde la primera dosis hasta el inicio de los síntomas en el grupo de ZEJULA de 50 días (rango: 1 a 589 días) y con una mediana de la duración de 12 días (rango: 1 a 61 días). La interrupción por hipertensión ocurrió en el 0% de los pacientes.

En el NOVA, la hipertensión de cualquier grado ocurrió en el 19.3% de los pacientes tratados con ZEJULA. La hipertensión de grado 3 o 4 ocurrió en el 8.2% de los pacientes. La interrupción por hipertensión ocurrió en <1% de los pacientes.

Interacciones:

Interacciones farmacodinámicas

No se ha estudiado la combinación de ZEJULA con vacunas o agentes inmunosupresores. Los datos de ZEJULA en combinación con medicamentos citotóxicos son limitados. Por lo tanto, se debe tener precaución si se usa niraparib en combinación con vacunas, agentes inmunosupresores o con otros medicamentos citotóxicos.

Interacciones farmacocinéticas

Efecto del niraparib en otros medicamentos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si bien no se espera la inhibición del CYP3A4 en el hígado, no se ha determinado la posibilidad de inhibir el CYP3A4 a nivel intestinal en concentraciones relevantes de niraparib. Por lo tanto, se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas cuyo metabolismo es dependiente del CYP3A4 y, notablemente, las que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, alfentanilo, ergotamina, pimozida, quetiapina y halofantrina).

Inducción de los CYPs (CYP1A2 y CYP3A4)

Ni niraparib ni el M1 son inductores del CYP3A4 in vitro. In vitro, niraparib induce débilmente el CYP1A2 a concentraciones altas y no se descartaría completamente la importancia clínica de este efecto. El M1 no es inductor del CYP1A2. Por lo tanto, se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas cuyo metabolismo es dependiente del CYP1A2 y, notablemente, las que tienen un margen terapéutico estrecho (p. ej., clozapina, teofilina y ropinirol).

Inhibición de los transportadores de eflujo (P-gp, BCRP, BSEP y MATE1/2)

Niraparib no es inhibidor de la BSEP. In vitro, niraparib inhibe la P-gp muy débilmente y la BCRP con una $CI_{50} = 161 \mu\text{M}$ y $5.8 \mu\text{M}$, respectivamente. Por lo tanto, aunque sea poco probable, no puede descartarse una interacción clínicamente relevante, relacionada con una inhibición de estos transportadores de eflujo. Se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustratos de la BCRP (irinotecán, rosuvastatina, simvastatina, atorvastatina y metotrexato).

Niraparib es un inhibidor de MATE1 y 2, con una CI_{50} de $0.18 \mu\text{M}$ y $\leq 0.14 \mu\text{M}$, respectivamente. No se puede descartar el aumento de las concentraciones plasmáticas de medicamentos administrados de forma concomitante, que son sustratos de estos transportadores (p. ej., la metformina).

Inhibición de los transportadores de captación hepática (OATP1B1, OATP1B3 y OCT1)

In vitro, niraparib inhibe débilmente el transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1) con una $CI_{50} = 34.4 \mu\text{M}$. Se recomienda precaución si se combina ZEJULA con sustancias activas sometidas a transporte de captación por el OCT1 como la metformina.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Tratamiento de mantenimiento de primera línea del cáncer ovárico

La dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día. Sin embargo, para los pacientes que pesen $\geq 77 \text{ kg}$ y tengan un recuento de plaquetas inicial $\geq 150,000/\mu\text{L}$, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 300 mg una vez al día.

Tratamiento de mantenimiento del cáncer ovárico recurrente

La dosis es de 300 mg una vez al día. Para los pacientes que pesen $< 77 \text{ kg}$ o tengan un recuento de plaquetas inicial $< 150,000/\mu\text{L}$, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día.

Se debe incentivar a las pacientes a que tomen su dosis aproximadamente a la misma hora todos los días. La administración a la hora de acostarse puede ser un método para controlar las náuseas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta alcanzar una toxicidad inaceptable.

Dosis omitida

Si los pacientes omiten una dosis, deben tomar la dosis siguiente a la hora programada habitual.

Ajuste de dosis por reacciones adversas

En las Tablas 1, 2 y 3, se presentan las modificaciones de las dosis recomendadas a causa de reacciones adversas.

Tabla 1: Ajuste recomendado de dosis por reacciones adversas

<i>Dosis inicial</i>	200 mg/día	300 mg/día
Primera reducción de la dosis	100 mg/día	200 mg/día
Segunda reducción de la dosis	Interrupción del medicamento	100 mg/día ^a

^a Si es necesario reducir la dosis a menos de 100 mg/día, interrumpa *ZEJULA*.

Tabla 2: Ajuste de dosis por reacciones adversas no hematológicas

CTCAE ^a no hematológicos \geq Reacción adversa de grado 3 relacionada con el tratamiento que persiste a pesar de tratamiento o profilaxis ^b	<p>Primer caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1
	<p>Segundo caso:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días o hasta que la reacción adversa se resuelva • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en un nivel de dosis reducido o interrumpirla según la Tabla 1
CTCAE \geq Reacción adversa de grado 3 relacionada con el tratamiento con una duración mayor a 28 días mientras el paciente recibe 100 mg/día de <i>ZEJULA</i>	Interrumpir el tratamiento

a. CTCAE = Criterios de Terminología Comunes para Eventos Adversos

b. Entre los métodos de profilaxis se encuentran los medicamentos para evitar las náuseas, los vómitos, la diarrea, el estreñimiento, el dolor de cabeza, el dolor de espalda, la mialgia, la artralgia, el insomnio, el apetito disminuido o la boca seca.

Tabla 3: Ajuste de dosis por reacciones adversas hematológicas



Se han observado reacciones adversas hematológicas durante el tratamiento con *ZEJULA*, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. Por tanto, se recomienda controlar los hemogramas completos (CBC) semanalmente durante el primer mes de tratamiento y ajustar la dosis como sea necesario. Después del primer mes, se recomienda controlar los CBC mensual y periódicamente después de este período (*consulte Advertencias y Precauciones*). Con base en los valores de laboratorio individuales, es posible que se justifique el control semanal en el segundo mes.

Reacción adversa hematológica que requiere transfusión o tratamiento con factor de crecimiento hematopoyético	<ul style="list-style-type: none">• Se debe contemplar una transfusión de plaquetas para pacientes con un recuento de plaquetas $\leq 10,000/\mu\text{L}$. Si existen otros factores de riesgo para la hemorragia como la administración concomitante de medicamentos anticoagulantes o antiplaquetarios, contemple la interrupción de estas sustancias y/o la transfusión en un recuento de plaquetas más elevado.• Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en una dosis reducida
---	--

Recuento de plaquetas $< 100,000/\mu\text{L}$	Primer caso: <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas regresen a $\geq 100,000/\mu\text{L}$• Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en la misma dosis o en un nivel de dosis reducido según la Tabla 1 con base en análisis clínicos• Si el recuento de plaquetas es $< 75,000/\mu\text{L}$ en cualquier momento, reanudar en una dosis reducida según la Tabla 1
---	---

	Segundo caso: <ul style="list-style-type: none">• Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de plaquetas regresen a $\geq 100,000/\mu\text{L}$
--	---



	<ul style="list-style-type: none"> • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en una dosis reducida según la Tabla 1 • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> si el recuento de plaquetas no ha regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día al paciente
Neutrófilos <1,000/ μ L o hemoglobina <8 g/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> por un máximo de 28 días y controlar los hemogramas semanalmente hasta que los recuentos de neutrófilos regresen a $\geq 1,500/\mu\text{L}$ o la hemoglobina regrese a ≥ 9 g/dL • Reanudar la administración de <i>ZEJULA</i> en una dosis reducida según la Tabla 1 • Interrumpir la administración de <i>ZEJULA</i> si los neutrófilos y/o la hemoglobina no han regresado a niveles aceptables dentro de los 28 días posteriores al período de interrupción de la dosis, o si ya se le ha reducido la dosis a 100 mg por día al paciente
Diagnóstico confirmado de síndrome mielodisplásico (SMD) o leucemia mieloide aguda (LMA)	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir de forma permanente la administración de <i>ZEJULA</i>

Método de Administración

Trague las cápsulas o las tabletas enteras con agua. No mastique ni triture las tabletas. ZEJULA se puede tomar con o sin alimentos.

Niños y Adolescentes

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de niraparib en niños y adolescentes menores de 18 años.

Personas de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para pacientes de edad avanzada (≥ 65 años).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. No existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave ni enfermedad renal terminal tratados con hemodiálisis; usar con precaución en estos pacientes.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Para pacientes con insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial recomendada de ZEJULA es de 200 mg una vez al día.

No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática grave; usar con precaución en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión GDS04 IPI02 de 01 octubre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212165
- Información para prescribir versión GDS04 IPI02 de 01 octubre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212165

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.35. URITOS® IMIDAFENACINA 0,1 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20213374
Radicado : 20211214640
Fecha : 13/10/2021
Interesado : BCN Medical S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 0,1 mg de Imidafenacina

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

Tratamiento en adultos de la sintomatología asociada al síndrome de vejiga hiperactiva: urgencia urinaria, aumento de la frecuencia de micción e incontinencia urinaria de urgencia.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Pacientes con retención urinaria: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción de la vejiga por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con oclusión de la región pilórica/duodenal/intestinal o íleo paralítico: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción y la motilidad de los músculos lisos gastrointestinales por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con disminución de la motilidad y tensión muscular gastrointestinal: los síntomas podrían agravarse debido a la inhibición de la contracción y la motilidad de los músculos lisos gastrointestinales por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con glaucoma de ángulo cerrado: los síntomas podrían agravarse debido a un aumento de la presión intraocular causado por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con miastenia gravis: los síntomas podrían agravarse debido a una disminución del tono muscular por el efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Pacientes con cardiopatía grave: los síntomas podrían agravarse, ya que se han observado registros electrocardiográficos anormales, incluyendo extrasístoles.
- Pacientes con demencia o disfunción cognitiva que no son capaces de reconocer claramente los síntomas de vejiga hiperactiva.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Antes de iniciar el tratamiento con URITOS®, los síntomas clínicos de los pacientes deben ser confirmados con una adecuada anamnesis y diagnóstico por exclusión de otras enfermedades con síntomas similares, incluyendo infección del tracto urinario, cálculos renales y neoplasias del tracto urinario inferior, como cáncer de vejiga y cáncer de próstata.

En pacientes con vejiga hiperactiva complicada con enfermedades obstructivas del tracto urinario inferior, incluyendo la hipertrofia prostática benigna, se debe priorizar el tratamiento de las complicaciones.

En pacientes con enfermedad obstructiva del tracto urinario inferior, incluida la hiperplasia prostática benigna, el volumen de la orina residual debe medirse antes del tratamiento con imidafenacina, así como realizar pruebas complementarias en caso necesario. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento, prestando especial atención al aumento del volumen de orina residual.

URITOS® 0,1 mg comprimidos recubiertos con película deben ser administrado con precaución en pacientes con:

- Disuria: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina
- Arritmias: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina
- Insuficiencia hepática: podría dar lugar a reacciones adversas ya que imidafenacina se metaboliza principalmente en el hígado.
- Insuficiencia renal: la excreción renal podría verse retrasada.
- Demencia o disfunción cognitiva: los síntomas podrían agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina.
- Síntomas parkinsonianos o trastorno cerebrovascular: los síntomas podrían agravarse o podrían aparecer síntomas psicóticos.
- Colitis ulcerosa: podría aparecer megacolon tóxico.
- Hipertiroidismo: la excitación simpática, incluida la taquicardia, podría agravarse debido al efecto anticolinérgico de imidafenacina.

Embarazo

No hay evidencia suficiente relativa al uso de imidafenacina en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado transferencia de imidafenacina al feto a través la placenta.

No debe utilizarse URITOS® durante el embarazo.

Lactancia

Estudios realizados en animales han mostrado excreción de imidafenacina en la leche materna.

URITOS® no debe utilizarse durante la lactancia. En caso de que su administración sea inevitable, se deberá discontinuar la lactancia materna durante el tratamiento con imidafenacina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Imidafenacina puede inducir trastornos de acomodación del ojo, incluyendo fotofobia, visión borrosa y anomalías oculares por lo que el manejo de maquinaria o conducción debería realizarse con precaución.

Reacciones adversas:

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Resumen del perfil de seguridad

Los estudios realizados durante el desarrollo clínico incluyeron 1607 pacientes con vejiga hiperactiva. Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron anomalías en las pruebas de laboratorio, sed/boca seca, estreñimiento, fotofobia, visión borrosa, somnolencia y malestar estomacal.

Así mismo, en la vigilancia posterior a su comercialización en 6094 pacientes con vejiga hiperactiva, las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron anomalías en las pruebas de laboratorio, sed/boca seca y estreñimiento.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla siguiente se presentan las reacciones adversas observadas. Se presentan según la clasificación por órganos y sistemas (grupos SOC) MedDRA y la frecuencia de incidencia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia			Frecuencia no conocida*
	≥5%	≥0.1% - <5%	≤0.1%	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Hipertrigliceridemia Hipertransaminasemia Anemia Leucopenia Trombocitopenia Hiperuricemia Aumento LDH Edema		
Trastornos del sistema inmunológico				Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia Anorexia		
Trastornos psiquiátricos			Alucinaciones/Delirium	
Trastornos del sistema nervioso		Somnolencia Cefalea Disgeusia Mareo	Entumecimiento	
Trastornos oculares		Fotofobia Visión borrosa Disconfort ocular Xeroftalmia Astenopia Edema palpebral Diplopia	Glaucoma	
Trastornos cardíacos		Palpitaciones Extrasístoles		Intervalo QT del electrocardiograma prolongado Taquicardia ventricular
Trastornos vasculares		Hipertensión Edemas		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor faringolaríngeo Tos Garganta seca Ronquera		
Trastornos gastrointestinales	Sequedad de boca Estreñimiento	Dolor estomacal/abdominal Disconfort abdominal Nausea Distensión abdominal Diarrea		Íleo paralítico

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



		Dispepsia Gastritis Vómitos Labios secos Heces anormales Estomatitis		
Trastornos hepato biliares		Aumento de γ -GTP Aumento de ALP Aumento de AST (GOT) Aumento de ALT (GTP) Hiperbilirrubinemia		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito Erupción cutánea Piel seca		
Trastornos renales y urinarios		Orina residual Hematuria Leucocituria Disuria Infecciones del tracto urinario (cistitis, pielonefritis, etc.) Proteinuria Creatinina aumentada	Retención urinaria	
Trastornos generales		Malestar Dolor torácico Dolor de espalda Sensación de debilidad		

*No puede estimarse a partir de los datos disponibles

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

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

Interacciones:

- Fármacos que inhiban la enzima CYP3A4 (itraconazol, eritromicina, claritromicina, etc.): imidafenacina es metabolizada principalmente por la enzima CYP3A4, por lo que su metabolismo podría verse inhibido.
- Fármacos anticolinérgicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- Antihistamínicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- Antidepresivos tricíclicos: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- Fenotiazinas: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.
- Inhibidores de la monoamino oxidasa: El efecto anticolinérgico de imidafenacina podría verse aumentado, dando lugar a síntomas como boca seca, estreñimiento o disuria.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos:

0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día con las comidas (tras desayuno

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



y cena).

En caso de que los síntomas persistan, se puede aumentar la dosis hasta 0,2 mg de imidafenacina (2 comprimidos) dos veces al día.

Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada

Debido a la disminución de las funciones fisiológicas en los pacientes de edad avanzada, URITOS® debe ser usado con precaución en esta población.

Población pediátrica

No hay datos relativos al uso de imidafenacina en niños.

URITOS® no debe utilizarse en población pediátrica.

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina > 30 ml/min). Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min) no deben superar la dosis de 0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve-moderada. Los pacientes con insuficiencia hepática grave no deben superar la dosis de 0,1 mg de imidafenacina (1 comprimido) dos veces al día.

Debe evitarse la coadministración de imidafenacina e inhibidores del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal o hepática moderada o grave: la coadministración de imidafenacina con inhibidores del CYP3A4, como, por ejemplo, ketoconazol, eritromicina, ciclosporina, ritonavir o diltiazem, puede aumentar los niveles plasmáticos de imidafenacina y, por tanto, aumentar el riesgo de efectos adversos de imidafenacina

Forma de administración

Vía oral.

Se debe recomendar a los pacientes que tomen URITOS® con una comida, preferiblemente tras el desayuno y la cena.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211214640
- Información para prescribir allegado mediante radicado No. 20211214640

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.1.36. STAQUIS

Expediente : 20213542

Radicado : 20211217437

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fecha : 15/10/2021
Interesado : Pfizer S.A.S

Composición: Cada g de ungüento contiene 20 mg de Crisaborol

Forma farmacéutica: Ungüento

Indicaciones:

Staquis está indicado para el tratamiento tópico de dermatitis atópicas de leves a moderadas en pacientes de 2 años en adelante.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes

Precauciones y advertencias:

Staquis no está indicado para la administración oftálmica, oral o intravaginal. En casos de exposición accidental a estas áreas, el ungüento se debe lavar y/o enjuagar por completo con agua.

Hipersensibilidad

Se ha presentado hipersensibilidad, incluida urticaria de contacto, en pacientes tratados con Staquis. Se debe sospechar de hipersensibilidad en el evento de prurito severo, hinchazón y eritema en el lugar de la aplicación o en un lugar distante. Si ocurren señales o síntomas de hipersensibilidad, suspenda la aplicación de Staquis inmediatamente y comience un tratamiento apropiado

Reacciones adversas:

Los eventos adversos (EA) más comunes relacionados con el medicamento derivados de los ensayos clínicos completados de Staquis (ensayos 1 y 2) fueron las reacciones en el lugar de la aplicación (5,6% y 3,6% para los grupos con Staquis y con excipientes, respectivamente) y la mayoría se clasificaron como leves. De estas reacciones en el lugar de la aplicación relacionadas con el medicamento, el dolor en el lugar de la aplicación (p. ej.: sensación de quemadura o picazón) fue el único EA relacionado con el tratamiento que mostró una diferencia de relevancia clínica entre las tasas de los grupos de tratamiento (4,4% y 1,2% para los grupos con Staquis y con excipientes, respectivamente). En general, el dolor en el lugar de la aplicación se observó al principio del período de tratamiento y su naturaleza fue transitoria, se resolvía espontáneamente.

Tabla 1: Reacciones Adversas al Medicamento

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Reacciones en el lugar de la aplicación (p. ej.: dolor en el lugar de la aplicación*, prurito en el lugar de la aplicación)

* Se refiere a la sensación de la piel, por ejemplo: ardor o picazón.

Estudio clínico pediátrico

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio multicéntrico, abierto, no controlado, 137 pacientes pediátricos con edades de 3 meses a menos de 2 años fueron tratados con Staquis® dos veces al día durante 4 semanas. En general, el perfil de seguridad de Staquis® en este grupo etario fue consistente con el de los ensayos clínicos 1 y 2 en sujetos de 2 años de edad y mayores.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos clínicos con sujetos que tienen deterioro renal o deterioro hepático. Sin embargo, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en sujetos con insuficiencia hepática leve a moderada o en sujetos con insuficiencia renal.

Los estudios clínicos de Staquis® no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores como para determinar si responden de forma diferente que los más jóvenes. Sin embargo, no se espera que sea necesario un ajuste de la dosis en esta población.

Interacciones:

Con base en los datos in vitro e in vivo, no se espera que crisaborol ni sus 2 metabolitos principales causen interacciones medicamentosas por inducción o inhibición de las enzimas del citocromo P450 (CYP).

Uno de los 2 metabolitos mostró una inhibición moderada de uridina difosfato (UDP) glucuronosiltransferasa (UGT) 1A9 y puede resultar en un aumento moderado de las concentraciones de sustratos sensibles de UGT1A9

Vía de administración: Tópica

Dosificación y Grupo etario:

Posología

Adultos

Se debe aplicar Staquis en una capa fina sobre las áreas afectadas dos veces al día.

Se puede utilizar Staquis en todas las zonas de la piel, incluida la cara, el cuello y las áreas intertriginosas. No se ha estudiado la administración de Staquis en el cuero cabelludo.

Población pediátrica

La posología es la misma para niños y adolescentes (entre 2 a 17 años) que para adultos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Staquis en pacientes menores de 2 años. No existen datos disponibles.

Poblaciones especiales

No se han realizado ensayos clínicos con sujetos que tienen deterioro renal o deterioro hepático.

Los estudios clínicos de Staquis no incluyen un número suficiente de sujetos de 65 años y mayores como para determinar si responden de forma diferente que los sujetos más jóvenes.

Método de administración

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Staquis es para uso tópico solamente y no para ser administrado de forma oral, oftálmica o intravaginal.

No se ha estudiado el funcionamiento de Staquis bajo oclusión.

Se les debe instruir a los pacientes a lavar sus manos después de aplicar Staquis, a menos que sean sus manos las que están siendo tratadas. Si otra persona aplica Staquis al paciente, ellos también se deben lavar las manos después de la aplicación.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto basado en CDS versión CDSv4.0+5.0+6.0_04-Ago-2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211217437

Información para prescribir basado en CDS versión CDSv4.0+5.0+6.0_04-Ago-2020_v1.0 allegado mediante radicado No. 20211217437

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.2 Medicamentos biológicos

3.1.2.1 SARCLISA®

Expediente : 20169634
Radicado : 20191179531 / 20191211686 / 20201200701 / 20211117861
Fecha : 17/06/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada mL contiene 20mg de Isatuximab

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones:

Sarclisa® está indicado, en combinación con pomalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple (MM) que han recibido al menos dos terapias previas incluyendo lenalidomida y un inhibidor de proteasoma.

Contraindicaciones:

Sarclisa® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Isatuximab o a cualquiera de sus excipientes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Reacciones a la infusión

Se han observado reacciones a la infusión (IR), principalmente leves o moderadas, en el 38,2 % de los pacientes tratados con Sarclisa. Todas las IR empezaron durante la primera infusión de Sarclisa y se resolvieron el mismo día en la mayoría de los pacientes. Los síntomas más frecuentes de una IR incluyeron disnea, tos, escalofríos y náuseas. Los signos y síntomas graves más frecuentes incluyeron hipertensión y disnea.

Para reducir el riesgo y la gravedad de las IR, debe medicarse previamente a los pacientes antes de la infusión de Sarclisa con acetaminofén, antagonistas de H₂ o inhibidores de la bomba de protones, difenhidramina o equivalente; la dexametasona debe usarse como premedicación y como tratamiento contra el mieloma. Deben controlarse con frecuencia los signos vitales durante toda la infusión de Sarclisa. Cuando sea necesario, interrumpa la infusión de Sarclisa y proporcione medidas de atención médica y de apoyo adecuadas. En caso de que los síntomas no mejoren después de la interrupción de la infusión de Sarclisa, vuelvan a aparecer después de una mejoría inicial con los medicamentos apropiados, requieran hospitalización o sean potencialmente mortales, interrumpa permanentemente la administración de Sarclisa e implemente el manejo adecuado.

Interferencia con pruebas serológicas (prueba de antiglobulina indirecta)

Sarclisa se une a CD38 en los glóbulos rojos (GR) y puede dar lugar a un falso resultado positivo en la prueba de antiglobulina indirecta (prueba de Coombs indirecta). En ICARIA-MM, la prueba de antiglobulina indirecta fue positiva durante el tratamiento con Isa-Pd en 67,7 % de los pacientes evaluados. En pacientes con un resultado positivo en la prueba de antiglobulina indirecta, se administraron transfusiones de sangre sin evidencia de hemólisis. La tipificación ABO/RhD no se vio afectada por el tratamiento con Sarclisa. Para evitar posibles problemas con la transfusión de glóbulos rojos, deben realizarse pruebas de tipo de sangre y selección a los pacientes tratados con Sarclisa antes de la primera infusión de Sarclisa. Puede considerarse la fenotipificación antes de comenzar el tratamiento con Sarclisa según la práctica local. Si el tratamiento con Sarclisa ya ha comenzado, debe informarse al banco de sangre que el paciente está recibiendo Sarclisa y que la interferencia de Sarclisa con las pruebas de compatibilidad sanguínea se puede resolver mediante el uso de glóbulos rojos tratados con ditiotreitól (DTT). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles con ABO/RhD sin prueba cruzada de acuerdo con las prácticas locales del banco de sangre.

Neutropenia

Se ha observado neutropenia de grado 3-4 informada como alteraciones de laboratorio (84,9 %) y complicaciones neutropénicas (30,3 %) en pacientes tratados con Sarclisa.

Controle el recuento completo de células sanguíneas periódicamente durante el tratamiento. Puede considerarse la profilaxis con antibióticos, antifúngicos y antivirales durante el tratamiento. Controle a los pacientes con neutropenia para detectar signos de infección. No se recomiendan reducciones de la dosis de Sarclisa. Es posible que sean necesarios retrasos de la dosis de Sarclisa y el uso de factores estimulantes de colonias (p. ej. G-CSF) para permitir la mejoría del recuento de neutrófilos.

Interferencia con la evaluación de la respuesta

Sarclisa es un anticuerpo monoclonal kappa IgG que se puede detectar incidentalmente tanto en los ensayos de electroforesis de proteínas séricas (serum protein electrophoresis, SPE) como de inmunofijación (IFE) que se usan para el monitoreo clínico de la proteína M

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



endógena. Esta interferencia puede afectar la exactitud de la determinación de la respuesta completa en algunos pacientes con proteína de mieloma kappa de la IgG. Se evaluó a veintidós pacientes en el grupo de Isa-Pd que cumplieron con los criterios de VGPR con positividad de inmunofijación residual solamente para detectar interferencia. Las muestras de suero de estos pacientes se evaluaron por espectrometría de masas para separar la señal de Sarclisa de la señal de proteína M de mieloma. En 11 de 22 pacientes, no hubo niveles detectables de proteína M de mieloma residual en el nivel de sensibilidad de la prueba de inmunofijación (25 mg/dl); 10 de los 11 pacientes tenían mieloma de subtipo IgG en el inicio, lo que demuestra la interferencia de Sarclisa en el ensayo de inmunofijación.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Se usan las siguientes categorías de frecuencia del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (*Council for International Organizations of Medical Sciences*, CIOMS): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10\ 000$); desconocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas relevantes se presentan en orden decreciente de seriedad.

Terapia combinada con Sarclisa con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas en mieloma múltiple

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se describen en esta sección se basan en ICARIA-MM, un ensayo clínico aleatorizado, abierto en pacientes con mieloma múltiple tratado previamente. En ICARIA-MM, se administró Sarclisa de 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona. Para la evaluación de reacciones adversas, se comparó Sarclisa combinado con pomalidomida y dexametasona con pomalidomida y dexametasona.

Las reacciones adversas más frecuentes (en ≥ 20 % de pacientes tratados con Isa-Pd) fueron neutropenia (anomalía en análisis de laboratorio, 96,1 % con Isa-Pd frente a 93,2 % con Pd), reacciones a la infusión (38,2 % con Isa-Pd frente a 0 % con Pd), neumonía (30,9 % con Isa-Pd frente a 22,8 % con Pd), infección de las vías respiratorias superiores (28,3 % con Isa-Pd frente a 17,4 % con Pd), diarrea (25,7 % con Isa-Pd frente a 19,5 % con Pd) y bronquitis (23,7 % con Isa-Pd frente a 8,7 % con Pd). Las reacciones adversas serias más frecuentes (en ≥ 5 % de los pacientes) fueron neumonía (9,9 % con Isa-Pd frente a 5,4 % con Pd) y neutropenia febril (6,6 % con Isa-Pd frente a 2,0 % con Pd).

Se informó la interrupción permanente del tratamiento debido a reacciones adversas en 11 pacientes (7,2 %) tratados con Sarclisa de 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Isa-Pd) y en 19 pacientes (12,8 %) tratados con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pd).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las tablas 1 y 2 presentan las reacciones adversas observadas durante el período de tratamiento en 301 pacientes con mieloma múltiple, tratados con Sarclisa de 10 mg/kg en combinación con pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Isa-Pd) frente a pomalidomida y dexametasona en dosis bajas (Pd).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y $\geq 5\%$ mayores en el grupo de Isa-Pd frente al grupo de Pd del estudio ICARIA-MM

Clase de órgano o sistema principal Término preferido	Sarclisa + pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 152) n (%)			Pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 149) n (%)		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Reacción a la infusión	58 (38,2)	2 (1,3)	2 (1,3)	0	0	0
Infecciones e infestaciones						
Neumonía^a	47 (30,9)	33 (21,7)	5 (3,3)	34 (22,8)	24 (16,1)	4 (2,7)
Infección de las vías respiratorias superiores	43 (28,3)	5 (3,3)	0	26 (17,4)	1 (0,7)	0
Bronquitis	36 (23,7)	5 (3,3)	0	13 (8,7)	1 (0,7)	0
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Neutropenia febril	18 (11,8)	16 (10,5)	2 (1,3)	3 (2,0)	2 (1,3)	1 (0,7)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino						
Disnea	23 (15,1)	6 (3,9)	0	15 (10,1)	2 (1,3)	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	39 (25,7)	3 (2,0)	0	29 (19,5)	1 (0,7)	0
Náuseas	23 (15,1)	0	0	14 (9,4)	0	0
Vómitos	18 (11,8)	2 (1,3)	0	5 (3,4)	0	0

^a El término neumonía es una agrupación de los siguientes términos: neumonía atípica, aspergilosis broncopulmonar, neumonía, neumonía por Haemophilus influenzae, neumonía por influenza, neumonía neumocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, neumonía por cándida, neumonía bacteriana, infección por Haemophilus influenzae, infección pulmonar, neumonía fúngica y neumonía por Pneumocystis jirovecii.

MedDRA 21.0

Tabla 2: Anomalías en análisis de laboratorio de hematología surgidas durante el tratamiento en pacientes que recibieron el tratamiento con Isa-Pd frente al tratamiento con Pd: iCARIA-MM

Parámetro de laboratorio	Sarclisa + pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 152) n (%) ^a			Pomalidomida + dexametasona en dosis bajas (N = 149) n (%) ^a		
	Todos los grados	Grado 3	Grado 4	Todos los grados	Grado 3	Grado 4
Anemia	151 (99,3)	48 (31,6)	0	145 (98,6)	41 (27,9)	0
Neutropenia	146 (96,1)	37 (24,3)	92 (60,5)	137 (93,2)	57 (38,8)	46 (31,3)
Linfopenia	140 (92,1)	64 (42,1)	19 (12,5)	137 (93,2)	52 (35,4)	12 (8,2)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia	127 (83,6)	22 (14,5)	25 (16,4)	118 (80,3)	14 (9,5)	22 (15,0)
------------------------	---------------	-----------	--------------	---------------	----------	--------------

^a El denominador utilizado para el cálculo del porcentaje es la cantidad de pacientes con al menos 1 evaluación de la prueba de laboratorio durante el período de observación considerado.

Versión de CTCAE: 4.03

Descripción de reacciones adversas selectas

Reacciones a la infusión

En el estudio ICARIA-MM, se informaron reacciones a la infusión (IR, definidas como reacciones adversas asociadas con las infusiones de Sarclisa, con una aparición por lo general en el plazo de 24 horas desde el inicio de la infusión) en 58 pacientes (38,2 %) tratados con Sarclisa. Todos los pacientes que experimentaron IR, las experimentaron durante la primera infusión de Sarclisa, con 3 pacientes (2,0 %) que también tuvieron IR en su segunda infusión y 2 pacientes (1,3 %) en su cuarta infusión. Se informaron IR de grado 1 en 3,9 %, de grado 2 en 31,6 %, de grado 3 en 1,3 %, y de grado 4 en 1,3 % de los pacientes. Los signos y síntomas de las IR de grado 3 o superiores incluyeron disnea, hipertensión y broncoespasmo. La incidencia de interrupciones de la infusión a causa de reacciones a la infusión fue del 28,9 %. La mediana del tiempo hasta la interrupción de la infusión fue de 55 minutos. La mediana de la duración de la infusión de Sarclisa fue de 3,3 horas durante la primera infusión y de 2,8 horas para las infusiones posteriores.

En un estudio por separado (TCD14079 Parte B) con Sarclisa de 10 mg/kg administrado a partir de un volumen de infusión fija de 250 ml en combinación con Pd, se informaron IR (todas de grado 2) en el 47,1 % de los pacientes, en la primera administración, el día de la infusión. La mediana de la duración de la infusión fue de 3,94 horas para la primera infusión, 1,88 horas para la segunda infusión y 1,25 horas a partir de la tercera infusión en adelante. En general, el perfil de seguridad de Sarclisa de 10 mg/kg administrado como un volumen de infusión fija de 250 ml fue similar al de Sarclisa tal y como se administró en el estudio ICARIA-MM.

Infecciones

En el estudio ICARIA-MM, la incidencia de infecciones de grado 3 o superior fue del 42,8 %. La neumonía fue la infección grave informada con más frecuencia y se informó el grado 3 en el 21,7 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 16,1 % en el grupo de Pd y el grado 4 en el 3,3 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 2,7 % en el grupo de Pd. Se informaron interrupciones del tratamiento debido a infección en el 2,6 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd en comparación con el 5,4 % en el grupo de Pd. Se informaron infecciones mortales en el 3,3 % de los pacientes en el grupo de Isa-Pd y en el 4,0 % en el grupo de Pd.

Experiencia posterior a la comercialización

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenicidad a Sarclisa. En el estudio ICARIA-MM, ninguno de los pacientes tuvo resultados positivos de anticuerpos antifármaco (anti-drug antibodies, ADA). Por lo tanto, no se determinó el estado de ADA neutralizantes. En general, en 6 estudios clínicos en mieloma múltiple (MM) con terapias con Sarclisa como agente único y en combinación que incluye el estudio ICARIA-MM (N = 564), la incidencia de ADA surgidos durante el tratamiento fue del 2,3 %. No se observaron efectos de los ADA en la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de Sarclisa.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacciones: Sarclisa® no tiene impacto en la farmacocinética de la pomalidomida
Vía de administración: Infusión intravenosa

Dosificación y Grupo etario:
General

Sarclisa® debe ser administrado por un profesional de la salud, en un entorno en el que estén disponibles instalaciones para reanimación.

Medicación previa

Debe usarse premedicación antes de la infusión de Sarclisa con los siguientes medicamentos para reducir el riesgo y la gravedad de las reacciones a la infusión (infusion reactions, IR):

- Dexametasona 40 mg, por vía oral o intravenosa (o 20 mg por vía oral o intravenosa en pacientes ≥ 75 años de edad).
- Acetaminofén 650 mg a 1000 mg por vía oral (o equivalente).
- Antagonistas de H₂ (50 mg de ranitidina por vía intravenosa o equivalente [p. ej., cimetidina]) o inhibidores de la bomba de protones por vía oral (p. ej., omeprazol, esomeprazol).
- Difenhidramina de 25 mg a 50 mg por vía intravenosa u oral (o equivalente [p. ej., cetirizina, prometazina, dexclorfeniramina]). Se prefiere la vía intravenosa durante al menos las primeras 4 infusiones.

La dosis recomendada anteriormente de dexametasona (por vía oral o intravenosa) corresponde a la dosis total que se administrará solo una vez antes de la infusión, como parte de la premedicación y del tratamiento de base, antes de la administración de Sarclisa y pomalidomida.

Los agentes recomendados como premedicación deben administrarse de 15 a 60 minutos antes de comenzar una infusión de Sarclisa. Es posible que se reconsidere la necesidad de premedicación posterior, en el caso de los pacientes que no experimenten una IR después de sus primeras 4 administraciones de Sarclisa.

Posología

La dosis recomendada de Sarclisa es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como una infusión intravenosa en combinación con pomalidomida y dexametasona, de acuerdo con el esquema de la Tabla 1:

Tabla 1: Esquema de administración de dosis de Sarclisa en combinación con pomalidomida y dexametasona.

Ciclos	Esquema de administración
Ciclo 1	Días 1, 8, 15 y 22 (semanalmente)
Ciclo 2 y posteriores	Días 1, 15 (cada 2 semanas)

Cada ciclo de tratamiento consta de un período de 28 días. El tratamiento se repite hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para conocer otros medicamentos que se administran con Sarclisa, consulte la información de prescripción actual.

El esquema de administración debe seguirse cuidadosamente. Si se omite una dosis programada de Sarclisa, administre la dosis tan pronto como sea posible y ajuste el esquema de tratamiento, según corresponda, y mantenga el intervalo de tratamiento.

Grupo etario

Sarclisa® está indicado en pacientes adultos.

Pacientes pediátricos

No se ha determinado ni la seguridad ni la eficacia de Sarclisa en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos

Según un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021021117 de 31 de mayo de 2021, en el sentido de:

Revocar la Resolución No. 2021021117 de 31 de mayo de 2021, y en su lugar se conceda la aprobación de la evaluación farmacológica tendiente a la solicitud de registro sanitario del producto SARCLISA®, la declaración de nueva entidad química con protección de datos, información del paciente Sarclisa y la Información para prescribir CCDSV1

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.2.2 **BESPONSA**

Expediente : 20187789
Radicado : 20201155126 / 20211155646
Fecha : 06/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada vial (20ml) contiene 1 mg de Inotuzumab ozogamicina

Forma farmacéutica: Polvo Liofilizado para solución inyectable

Indicaciones:

BESPONSA está indicado en monoterapia para el tratamiento en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-quinasa (ITQ).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) grave, de forma previa o en la actualidad.
- Pacientes con enfermedad hepática grave en curso (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa).

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados en la historia clínica del paciente.

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

Se ha notificado hepatotoxicidad, incluido EVO/SOS hepático grave, potencialmente mortal y en algunos casos mortal, en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibían BESPONSA (ver sección 4.8). BESPONSA aumentó de forma significativa el riesgo de EVO/SOS por encima de los tratamientos de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. Este riesgo fue más notable en los pacientes que se sometieron a un TCMH posterior.

En los siguientes subgrupos, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un TCMH fue $\geq 50\%$:

- pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes;
- pacientes con ≥ 65 años; y
- pacientes con una bilirrubina sérica \geq LSN antes del TCMH.

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar BESPONSA a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable.

En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea \geq LSN antes de un TCMH, únicamente se debe realizar el TCMH después del tratamiento con BESPONSA tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo. Si estos pacientes se someten a un TCMH, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS.

Otros factores del paciente que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH incluyen un TCMH previo, edad ≥ 55 años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

Se requiere una cuidadosa evaluación antes de administrar BESPONSA a pacientes que se hayan sometido a un TCMH previo. No hubo pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con BESPONSA en ensayos clínicos que se hubieran sometido a un TCMH en los 4 meses anteriores.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con BESPONSA para excluir una enfermedad hepática grave en curso.

Debido al riesgo de EVO/SOS, para los pacientes que se someten a un TCMH, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC o una RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos.

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, especialmente tras un TCMH. Los signos pueden incluir aumentos de bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Si se controla solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorizar las pruebas hepáticas, que incluyan ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de BESPONSA. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales, se deben controlar con más frecuencia las pruebas hepáticas y los signos y síntomas clínicos de la hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un TCMH, se deben controlar de forma cuidadosa las pruebas hepáticas durante el primer mes después del TCMH, y con menos frecuencia después, de acuerdo con la práctica clínica habitual. El aumento en los valores de las pruebas hepáticas puede conducir a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción permanente de BESPONSA.

Se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente si se produce EVO/SOS. Si se produce EVO/SOS grave, se debe tratar al paciente según la práctica clínica habitual.

Mielosupresión/citopenias

Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se han notificado complicaciones relacionadas con la neutropenia y trombocitopenia (que incluyen infecciones y sangrados/acontecimientos hemorrágicos, respectivamente) en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis de BESPONSA, y se deben vigilar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del TCMH, y de sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento. Según proceda, se deben administrar antiinfecciosos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de control durante y después del tratamiento.

El tratamiento de una infección grave, sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia, puede requerir la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe monitorizar de forma cuidadosa a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora después del final de la perfusión para detectar el posible inicio de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo síntomas como hipotensión, sofocos o problemas respiratorios. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, la perfusión se debe interrumpir y se debe establecer un tratamiento médico apropiado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, se debe considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, el tratamiento debe ser interrumpido de forma permanente.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha notificado SLT, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

En los pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración.

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

BESPONSA se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y en pacientes con trastornos electrolíticos. Se deben realizar un ECG y una medición de electrolitos antes del inicio del tratamiento y controles periódicos durante el tratamiento.

Amilasa y lipasa elevadas

Se han notificado amilasa y lipasa elevadas en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina.

Se debe vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepatobiliar y tratar según la práctica clínica habitual.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o tras el tratamiento con BESPONSA. La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con BESPONSA, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infección (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), fatiga (35%), hemorragia (33%), pirexia (32%), náuseas (31%), cefalea (28%), neutropenia febril (26%), transaminasas elevadas (26%), dolor abdominal (23%), gamma-glutamilttransferasa elevada (21%) e hiperbilirrubinemia (21%).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) fueron infección (23%), neutropenia febril (11%), hemorragia (5%), dolor abdominal (3%), pirexia (3%), EVO/SOS (2%) y fatiga (2%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA.

Las reacciones adversas se presentan mediante el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (48%) ^a (incluye sepsis y bacteriemia [17%], infección fúngica [9%], infección del tracto respiratorio inferior [12%], infección del tracto respiratorio superior [12%], infección bacteriana [1%], infección vírica [7%], infección gastrointestinal [4%], infección cutánea [4%])	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%)	Pancitopenia ^b (2%)
Trastornos del sistema		Hipersensibilidad (1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido (12%)	Síndrome de lisis tumoral (2%) Hiperuricemia (4%)
Trastornos del sistema	Cefalea (28%)	
Trastornos vasculares	Hemorragia ^c (33%) (incluye hemorragia en el sistema nervioso central [1%], hemorragia gastrointestinal alta [6%], hemorragia gastrointestinal baja [4%], epistaxis [15%])	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal (23%) Vómitos (15%) Diarrea (17%) Náuseas (31%) Estomatitis (13%) Estreñimiento (17%)	Ascitis (4%) Distensión abdominal (6%)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia (21%) Transaminasas elevadas (26%) GGT elevada (21%)	Enfermedad venooclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal) (3% [pre-TCMH] ^d)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia (32%) Fatiga (35%) Escalofríos (11%)	
Exploraciones complementarias	Fosfatasa alcalina elevada (13%)	Intervalo QT del ECG prolongado (1%) Amilasa elevada (5%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos	Reacción relacionada con la perfusión (10%)	

Las reacciones adversas incluyeron acontecimientos por cualquier causa surgidos durante el tratamiento que comenzaron durante o tras el día 1 del ciclo 1 en los 42 días posteriores a la última dosis de BESPONSA, pero antes del inicio de un nuevo tratamiento frente al cáncer (incluido el TCMH).

Los términos recomendados fueron extraídos del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), versión 19.1.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; ECG = electrocardiograma; GGT = gamma-glutamilttransferasa; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas.

^a La infección también incluye otros tipos de infección (11%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de infección.

^b La pancitopenia incluye los siguientes términos recomendados: insuficiencia de médula ósea, aplasia febril de la médula ósea y pancitopenia.

^c La hemorragia, también incluye otros tipos de hemorragia (17%). Nota: los pacientes pueden haber tenido >1 tipo de hemorragia.

^d EVO/SOS incluye a 1 paciente adicional con enfermedad venooclusiva hepática que se produjo el día 56 sin la intervención de un TCMH. También se ha notificado EVO/SOS en 18 pacientes después de un TCMH posterior.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad, incluida enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se notificó EVO/SOS en 23 (14%) pacientes, incluyendo 5 (3%) pacientes durante el mismo o en el seguimiento sin la intervención de un TCMH. Entre los 79 pacientes que se sometieron a un TCMH posterior (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con BESPONSA antes de someterse al TCMH), se notificó EVO/SOS en 18 (23%) pacientes. Cinco de los 18 acontecimientos de EVO/SOS que se produjeron tras el TCMH fueron mortales.

Se ha notificado EVO/SOS hasta 56 días después de la última dosis de inotuzumab ozogamicina sin la intervención de un TCMH. La mediana de tiempo desde el TCMH hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días). De los 5 pacientes que experimentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin la intervención de un TCMH, 2 de ellos se habían sometido a un TCMH antes del tratamiento con BESPONSA.

Entre los pacientes que se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA, se notificó EVO/SOS en 5/11 (46%) pacientes que se sometieron a un TCMH antes y después del tratamiento con BESPONSA y en 13/68 (19%) pacientes que solo se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA.

En relación a otros factores de riesgo, se notificó EVO/SOS en 6/11 (55%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes y 9/53 (17%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 1 agente alquilante, 7/17 (41%) pacientes con ≥55 años de edad y 11/62 (18%) pacientes con

Acta No. 21 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<55 años de edad, y 7/12 (58%) pacientes con una bilirrubina sérica \geq LSN antes del TCMH y en 11/67 (16%) pacientes con una bilirrubina sérica <LSN antes del TCMH.

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó hiperbilirrubinemia y una elevación de las transaminasas en 35 (21%) y 43 (26%) pacientes, respectivamente. Se notificó hiperbilirrubinemia de grado ≥ 3 y una elevación de las transaminasas en 9 (6%) y 11 (7%) pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hiperbilirrubinemia y la elevación de las transaminasas fue de 73 días y 29 días, respectivamente.

Mielosupresión/citopenias

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó trombocitopenia y neutropenia en 83 (51%) y 81 (49%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 3 en 23 (14%) y 33 (20%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 4 en 46 (28%) y 45 (27%) pacientes, respectivamente. Se notificó neutropenia febril, que puede ser potencialmente mortal, en 43 (26%) pacientes.

Infecciones

En el estudio pivotal (N = 164), se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales eran potencialmente mortales o mortales en 79 (48%) pacientes. Las frecuencias de las infecciones específicas fueron: sepsis y bacteriemia (17%), infección del tracto respiratorio inferior (12%), infección del tracto respiratorio superior (12%), infección fúngica (9%), infección vírica (7%), infección gastrointestinal (4%), infección cutánea (4%) e infección bacteriana (1%). Se han notificado infecciones mortales, incluida neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, shock séptico y sepsis por pseudomonas en 8 (5%) pacientes.

Sangrado/hemorragia

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorragias, en su mayoría de gravedad leve, en 54 (33%) pacientes. Las frecuencias de los acontecimientos específicos de sangrado/hemorragias fueron: epistaxis (15%), hemorragia gastrointestinal alta (6%), hemorragia gastrointestinal baja (4%) y hemorragia en el sistema nervioso central (1%). Se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorragias de grado 3/4 en 8/164 (5%) pacientes. Se notificó un acontecimiento de sangrado/hemorragia de grado 5 (hemorragia intraabdominal).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en 17 (10%) pacientes. Todos los acontecimientos fueron de una gravedad de grado ≤ 2 . Las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron generalmente en el ciclo 1 y poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina, y remitieron de manera espontánea o con tratamiento médico.

Síndrome de lisis tumoral

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó síndrome de lisis tumoral, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en 4/164 (2%) pacientes. Se notificó síndrome de lisis tumoral de grado 3/4 en 3 (2%) pacientes. El síndrome de lisis tumoral se produjo poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y remitió con tratamiento médico.

Prolongación del intervalo QT

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el estudio pivotal (N = 164), se detectaron incrementos máximos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca usando la fórmula de Fridericia (QTcF) ≥ 30 mseg y ≥ 60 mseg respecto a los valores iniciales en 30/162 (19%) y 4/162 (3%) pacientes, respectivamente. Se observó un incremento en el intervalo QTcF >450 mseg en 26/162 (16%) pacientes. Ningún paciente tuvo un incremento en el intervalo QTcF >500 mseg. Se notificó prolongación del intervalo QT de grado 2 en 2/164 (1%) pacientes. No se notificaron prolongaciones del intervalo QT de grado ≥ 3 o acontecimientos de Torsades de Pointes.

Amilasa y lipasa elevadas

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron amilasa y lipasa elevadas en 8 (5%) y 15 (9%) pacientes, respectivamente. Se notificaron amilasa y lipasa elevadas de grado ≥ 3 en 3 (2%) y 7 (4%) pacientes, respectivamente.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos de BESPONSA en pacientes con LLA recidivante o refractaria, 7/236 (3%) pacientes dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina. Ningún paciente dio positivo para anticuerpos neutralizantes frente a inotuzumab ozogamicina. En los pacientes que dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina, no se detectó ningún efecto sobre el aclaramiento de BESPONSA según el análisis de farmacocinética poblacional. El número de pacientes fue demasiado pequeño para evaluar el impacto de los anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina sobre la eficacia y la seguridad.

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.

Interacciones:

Según los datos obtenidos in vitro, es poco probable que la administración concomitante de inotuzumab ozogamicina con inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) o de enzimas metabolizadoras de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) altere la exposición a N-acetil- gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Además, es poco probable que inotuzumab ozogamicina y N- acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida alteren la exposición de los sustratos de las enzimas CYP, y también que N-acetil-gammacalicheamicina dimetilhidrazida altere la exposición de los sustratos de las enzimas UGT o los principales transportadores de fármacos.

Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina. Por lo tanto, se debe considerar de manera cuidadosa el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o que producen Torsades de Pointes. Se debe controlar el intervalo QT en caso de usar combinaciones de dichos medicamentos.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación / grupo etario:

BESPONSA se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer y en un entorno donde se disponga de un equipo completo de reanimación de forma inmediata. Cuando se considere el uso de BESPONSA como tratamiento para la LLA de linfocitos B recidivante o refractaria, antes de iniciar el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento se requiere una positividad inicial para CD22 >0% determinada mediante un ensayo validado y sensible.

Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos $\leq 10.000/\text{mm}^3$ antes de la primera dosis.

Antes de la administración, se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico.

Antes de la administración, en pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación.

Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora tras finalizar la misma, por si hubiera síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión.

Posología

BESPONSA se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas.

Para pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de 2 ciclos. En pacientes que no vayan a someterse a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento.

La Tabla 1 muestra las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de BESPONSA para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero se puede extender a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de 1,8 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que no alcancen una RC/RCi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 1. Pauta posológica para el ciclo 1 y los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento**

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
Pauta posológica para el ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^b		
Pauta posológica para los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al			
Pacientes que han alcanzado una RC^c o RCi^d:			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		
Pacientes que no han alcanzado una RC^c o RCi^d:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

^a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis).

^b En pacientes que alcancen una RC/RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo se puede extender a 28 días (es decir, intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21).

^c RC se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1 \times 10^9/l$) y remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^d RCi se definió como <5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ y/o RAN $< 1 \times 10^9/l$) y la remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^e Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21.

Modificaciones de dosis

Puede ser necesario modificar la dosis de BESPONSA en función de la seguridad y la tolerabilidad individual. El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir interrupciones y/o reducción de dosis, o la interrupción permanente de BESPONSA. Si se reduce la dosis debido a una toxicidad relacionada con BESPONSA, ésta no se debe volver a aumentar.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las pautas de modificación de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de BESPONSA dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de dosis para toxicidades hematológicas al inicio del ciclo de tratamiento (día 1)



Toxicidad hematológica	Toxicidad y modificación(es) de dosis
Niveles previos al tratamiento con BESPONSA:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/l$	Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a $\geq 1 \times 10^9/l$.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
RAN $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupera a $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l^a$, o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPONSA).

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a El recuento de plaquetas utilizado para la pauta posológica debe ser independiente de las transfusiones de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de dosis para toxicidades no hematológicas en cualquier momento durante el tratamiento

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
EVO/SOS u otra toxicidad hepática grave	Interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ y AST/ALT $> 2,5 \times \text{LSN}$	Interrumpir la administración hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Interrumpir el tratamiento de forma permanente si la bilirrubina total no se recupera a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o el AST/ALT no se recupera a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver sección 4.4).
Reacción relacionada con la perfusión	Interrumpir la perfusión y establecer un tratamiento médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con BESPONSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a Grado de gravedad de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 3.0.

La Tabla 4 muestra las pautas de modificación posológica dependiendo de la duración de las interrupciones de la administración debido por toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de dosis dependiendo de la duración de la interrupción de la administración por toxicidad

Duración de la interrupción de la administración por	Modificación(es) de la dosis
<7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥7 días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
≥14 días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente.
>28 días	Considerar la suspensión permanente de BESPONSA.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la edad.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida por unos valores de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior de normalidad (LSN) y de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN. Hay datos limitados de seguridad en pacientes con valores de bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT $> 2,5 \times$ LSN antes de la administración. Interrumpir la administración hasta la recuperación de los valores de bilirrubina total a $\leq 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Suspender el tratamiento de forma permanente si los valores de bilirrubina total o de AST/ALT no se recuperan a $\leq 1,5 \times$ LSN y a $\leq 2,5 \times$ LSN, respectivamente.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina $[Cl_{cr}]$ 60-89 ml/min, 30-59 ml/min o 15-29 ml/min, respectivamente). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BESPONSA en pacientes con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BESPONSA en niños de 0 a < 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



BESPONSA se administra por vía intravenosa. La perfusión se debe administrar durante 1 hora. No se debe administrar BESPONSA en inyección intravenosa rápida o en bolo.

BESPONSA se debe reconstituir y diluir antes de su administración.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008021 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB numeral 3.1.2.5, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Declaración como nueva entidad química bajo el Decreto 2085 de 2002
- Inserto LL-PLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegado mediante radicado No. 20201155126
- Información para prescribir LLD_Col_EUSMPC_v.03Dec2018_v. 1.0 allegada mediante radicado No. 20201155126

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.1.2.3. BRAYADU® ADUCANUMAB 100MG/ML SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSIÓN

Expediente : 20213313
Radicado : 20211212967
Fecha : 13/10/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:

Cada mL de solución para infusión contiene 100 mg de Aducanumab.

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

BRAYADU está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. El tratamiento con BRAYADU debe iniciarse en pacientes con deterioro cognitivo leve o en estadio de demencia leve de la enfermedad.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Alteraciones en Imágenes Diagnósticas Relacionadas con Amiloides

BRAYADU puede casuar alteraciones en imágenes diagnósticas relacionadas con amiloides-edema (ARIA-E), las cuales se pueden observar en RMC como edema cerebral o derrames sulcales, y alteraciones en imágenes diagnósticas relacionadas con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



amiloides deposición de hemosiderina (ARIA-H), lo cual incluye microhemorragias y siderosis superficial.

Tener una RMC reciente (menos de un año) antes de iniciar el tratamiento. La seguridad de BRAYADU en pacientes con cualquier siderosis superficial localizada pretratada, 10 o más microhemorragias cerebrales, y/o con una hemorragia cerebral mayor a 1 cm durante el primer año de inicio de tratamiento no ha sido establecida.

En estudios clínicos de BRAYADU, la severidad de ARIA, fue clasificada mediante criterios radiográficos, como se muestra en la Tabla 2.

Tabla 1: ARIA Criterios de Clasificación RMC

Tipo ARIA	Severidad Radiográfica		
	Leve	Moderada	Grave
ARIA-E	Hiperintensidad FLAIR confinada al surco y/o materia blanca cortical/subcortical en una ubicación <5 cm.	Hiperintensidad FLAIR de 5 a 10 cm, o más de 1 sitio de afectación <10 cm.	Hiperintensidad FLAIR >10 cm, a menudo con importante compromiso de la sustancia blanca subcortical y/o del surco. Puede haber uno o más sitios separados involucrados.
ARIA-H microhemorragia	≤ 4 nuevas hemorragias incidentes	5 a 9 nuevas hemorragias incidentes	10 o más nuevas hemorragias incidentes
ARIA-H siderosis superficial	1 área focal de siderosis superficial	2 áreas focales de siderosis superficial	> 2 áreas focales de siderosis superficial

En estudios 1 y 2, se observó ARIA (-E y/o -H) en el 41% de los pacientes tratados con BRAYADU con una dosis planeada de 10 mg/kg (454 de 1105), comparado con el 10% de los pacientes tratados con placebo (111 de 1087).

Se observó ARIA-E en el 35% de los pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg, comparado con el 3% de pacientes tratados con placebo. La incidencia de ARIA-E fue mayor en portadores de apolipoproteína E ε4 (ApoE ε4), respecto a no portadores de ApoE ε4 (42% y 20%, respectivamente). La mayoría de los eventos radiográficos ocurrieron de manera temprana en el tratamiento (dentro de las primeras 8 dosis), aunque ARIA puede ocurrir en cualquier momento. Entre los pacientes tratados con una dosis planeada de BRAYADU de 10 mg/kg que tuvieron ARIA-E, la máxima severidad radiográfica fue leve en el 30%, moderada en el 58% y grave en el 13% de los pacientes. La resolución tuvo lugar en el 68% de los pacientes con ARIA-E a las 12 semanas, el 91% a las 20 semanas y el 98%, en general, después de la detección. El 10% de los pacientes que recibieron BRAYADU 10 mg/kg tuvieron más de un episodio de ARIA-E.

Se observó ARIA-H en el contexto de ARIA-E asociado con el uso de BRAYADU 10 mg/kg en el 21% de los pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg, comparado con el 1% de los pacientes que recibieron placebo. No hubo desequilibrio en ARIA-H aislado (es decir, ARIA-H en pacientes que tampoco experimentaron ARIA-E) entre BRAYADU y placebo. No hubo desequilibrio en la hemorragia mayor de 1 cm entre BRAYADU y placebo.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas clínicos se presentaron en el 24% de los pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg quienes habían presentado ARIA (- E o -H), comparado con el 5% de pacientes que recibieron placebo. El síntoma más común en pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg con ARIA fue dolor de cabeza (13%). Otros síntomas frecuentes fueron confusión/delirio/alteración del estado mental/desorientación (5%), mareo/vértigo (4%), alteración visual (2%) y náuseas (2%). Los síntomas serios asociados con ARIA fueron reportados en 0,3% de los pacientes tratados con BRAYADU 10 mg/kg. Los síntomas clínicos se resolvieron en la mayoría de los pacientes (88%) durante el período de observación.

Se recomienda aumentar la vigilancia clínica para ARIA durante las primeras 8 dosis de tratamiento con BRAYADU, particularmente durante la titulación, teniendo en cuenta que en este período de tiempo se observaron la mayoría de los casos de ARIA en los Estudios 1 y 2. Si el paciente experimenta síntomas que pueden sugerir ARIA, debe llevarse a cabo una evaluación clínica, incluyendo la evaluación por RMC, si es indicada. Si se observa ARIA en la RMC en presencia de síntomas clínicos, se debe llevar a cabo una evaluación clínica cuidadosa antes de continuar el tratamiento.

Solicitar una RMC antes de la 7ma infusión (primera dosis de 10 mg/kg) y 12va infusión (sexta dosis de 10 mg/kg) de BRAYADU para evaluar la presencia de ARIA asintomático. Para pacientes con hallazgos radiográficos de ARIA, se recomienda aumentar la vigilancia clínica. Se pueden considerar RMC adicionales, si están clínicamente indicadas. Si se observa ARIA-H radiográficamente grave, el tratamiento debe ser continuado con precaución únicamente después de la evaluación clínica y seguimiento mediante RMC que demuestre la estabilización radiográfica (es decir, sin incremento del tamaño o número de ARIA-H). Para ARIA-H o ARIA-H leve/moderada, el tratamiento debe continuar con precaución. Si la administración es temporalmente suspendida, debe reanudarse en la misma dosis y titulación, de acuerdo con el esquema. No existen datos sistemáticos sobre la administración continua de BRAYADU tras la detección de ARIA radiográficamente moderada o grave. En los Estudios 1 y 2, se requirió la suspensión temporal de la dosis para ARIA-E radiográfica moderada o grave y para ARIA-H radiográficamente moderada. En los Estudios 1 y 2, se requirió la discontinuación permanente de la administración para ARIA-H grave.

Se deben considerar los beneficios de alcanzar y mantener la dosis de 10 mg/kg cuando se evalúe la posibilidad de suspender la dosis.

Reacciones de Hipersensibilidad

Se reportó angioedema y urticaria en un paciente en el período controlado con placebo de los Estudios 1 y 2, y ocurrieron durante la infusión de BRAYADU. Descontinuar la infusión tan pronto como sea posible, una vez se observe algún signo o síntoma relacionado con reacciones de hipersensibilidad e iniciar la terapia apropiada.

Reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas son descritas en el etiquetado:

Alteraciones en Imágenes Diagnósticas

Reacciones de Hipersensibilidad

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos son llevados a cabo bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de BRAYADU ha sido evaluada en 3.078 pacientes, quienes recibieron al menos una dosis de BRAYADU. En dos estudios controlados con placebo (Estudios 1 y 2) en pacientes con enfermedad de Alzheimer, un total de 1105 pacientes recibieron BRAYADU 10 mg/kg. De estos 1105 pacientes, aproximadamente 52% fueron mujeres, 76% fueron blancas, 10% fueron asiáticas y 3% fueron de etnia hispana o latina. La edad media al inicio del estudio fue de 70 años (rango de 50 a 85).

En los períodos de extensión combinados controlados con placebo y a largo plazo de los Estudios 1 y 2, 834 pacientes recibieron al menos una dosis de BRAYADU 10 mg/kg una vez al mes por al menos 6 meses, 551 pacientes por al menos 12 meses y 309 pacientes por al menos 18 meses. En los períodos de extensión controlados con placebo y a largo plazo, 5% (66 de 1386) de los pacientes en el grupo de dosis 10 mg/kg se retiraron del estudio debido a las reacciones adversas. La reacción adversa más común resultante en retiro del estudio fue siderosis superficial ARIA-H. La Tabla 3 muestra las reacciones adversas que fueron reportadas en al menos 2% de los pacientes tratados con BRAYADU y al menos 2% más frecuentes que en pacientes con placebo.

Tabla 2: Reacciones Adversas Reportadas en al menos 2% de Pacientes Tratados con BRAYADU 10 mg/kg y al menos 2% mayores que en Placebo en Estudios 1 y 2

Reacciones Adversas	BRAYADU 10 mg/kg N=1105 %	Placebo N=1087 %
ARIA-E	35	3
Dolor de cabeza ^a	21	16
Microhemorragia ARIA-H	19	7
Siderosis superficial ARIA-H	15	2
Caída	15	12
Diarrea ^b	9	7
Confusión/Delirio/Alteración del Estado Mental/Desorientación ^c	8	4

a Dolor de cabeza incluye los términos relacionados con reacciones adversas de dolor de cabeza, malestar en la cabeza, migraña, migraña con aura y neuralgia occipital.

b La diarrea incluye los términos relacionados con reacciones adversas diarrea y diarrea infecciosa.

c Confusión,/Delirio/Estado Mental Alterado/Desorientación incluye los términos relacionados con reacciones adversas de estado de confusión, delirio, estado alterado de la conciencia, desorientación, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, deterioro mental, cambios del estado mental, confusión posoperatoria y somnolencia.

Immunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe probabilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo.

Adicionalmente, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse influenciado por varios factores,

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de aducanumab puede ser equívoco.

La inmunogenicidad de BRAYADU ha sido evaluada usando un ensayo in vitro para la detección de la unión de anticuerpos antiaducanumab. En hasta 41 meses de tratamiento en los períodos de estudio combinados controlados con placebo y de extensión a largo plazo de los Estudios 1 y 2, hasta el 0,6% (15/2689) de pacientes que recibieron BRAYADU una vez al mes desarrollaron anticuerpos antiaducanumab.

Teniendo en cuenta el limitado número de pacientes que dieron positivo a anticuerpos antiaducanumab, no se hicieron observaciones sobre un efecto potencial de neutralización de la actividad de los anticuerpos anti-aducanumab en la exposición o eficacia, sin embargo, los datos disponibles son muy limitados para hacer conclusiones definitivas respecto al efecto en farmacocinética, seguridad y eficacia de BRAYADU. No se ha evaluado la cuantificación de anticuerpos anti-aducanumab neutralizantes.

Interacciones:

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones de Dosificación

Confirmar la presencia de patología beta amiloide antes de iniciar el tratamiento. Después de una titulación inicial, la dosis recomendada de BRAYADU es 10 mg/kg (ver Tabla 1). BRAYADU es administrada como una infusión intravenosa (IV) por aproximadamente una hora cada cuatro semanas con una diferencia de al menos 21 días entre ellas.

Tabla 3: Esquema de Dosificación

Infusión IV (cada 4 semanas)	BRAYADU Dosis (administradas por una aproximadamente una hora)
Infusión 1 y 2	1 mg/kg
Infusión 3 y 4	3 mg/kg
Infusión 5 y 6	6 mg/kg
Infusión 7 y subsiguientes	10 mg/kg

Monitoreo por Alteraciones en Imágenes Diagnósticas Relacionadas con Amiloides

Tener una resonancia magnética cerebral (RMC) reciente (menos de un año) antes de iniciar el tratamiento. Obtener una RMC antes de la séptima infusión (primera dosis de 10 mg/kg) y la doceava infusión (sexta dosis de 10 mg/kg). Si se observan 10 o más nuevas microhemorragias o >2 áreas focales de siderosis superficial (ARIA-H radiográfica grave), el tratamiento debe continuar con precaución sólo después de una evaluación clínica y seguimiento con RMC que demuestre estabilización (es decir, no hay incremento en el tamaño o número de ARIA-H).

Reanudar BRAYADU Después de Omitir una Dosis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si una infusión es omitida, reanudar la administración a la misma dosis tan pronto como sea posible. Las infusiones deben ser administradas cada 4 semanas con una diferencia de al menos 21 días entre ellas.

Instrucciones de Dilución

Usar técnica aséptica en la preparación de la solución diluida de BRAYADU para infusión intravenosa. Cada vial es para una sola dosis. Descartar la porción no usada.

Calcular la dosis, el volumen de solución requerido de y el número de viales de BRAYADU necesarios de acuerdo con el peso actual del paciente. Cada vial contiene una concentración de 100 mg/mL de BRAYADU. Puede ser necesario más de un vial para completar la dosis.

Seleccionar el (los) vial (es) correcto (s) para el volumen requerido

Verificar que la solución de BRAYADU es clara a opalescente e incolora a amarilla. No usar si hay presencia de partículas, decoloración o si otras partículas extrañas están presentes. Retirar la tapa flip-off del vial. Insertar la aguja de la jeringa dentro del vial a través del centro en el tapón de caucho.

Tomar el volumen requerido del vial de BRAYADU y adicionar una bolsa de infusión de 100 mL de 0,9% de Cloruro de Sodio para Inyección USP. No usar otros diluentes intravenosos para preparar la solución diluida de BRAYADU.

Cuidadosamente invierta la bolsa de infusión que contiene la solución diluida de BRAYADU para mezclar completamente. No agitar. Después de la dilución, se recomienda su uso inmediato. Si no se administra inmediatamente, almacenar la solución diluida de BRAYADU en 0,9% de Cloruro de Sodio para Inyección, USP refrigerada entre 2°C y 8°C por hasta 3 días, o a temperatura ambiente hasta 30°C por hasta 12 horas.

Antes de realizar la infusión, mantener la solución diluida de BRAYADU a temperatura ambiente.

Instrucciones de Administración

Inspeccionar visualmente la solución diluida de BRAYADU en busca de partículas o decoloración antes de la administración. No usar si está descolorido o si se ven partículas extrañas u opacas.

Infundir la solución diluida de BRAYADU por vía intravenosa por una hora aproximadamente a través de una línea intravenosa que contenga un filtro en línea estéril, de baja unión a proteínas, de 0,2 a 0,22 micrones.

Descontinuar la infusión tan pronto como sea posible en caso de observar algún signo correspondiente a una reacción de hipersensibilidad.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión 01 de Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212967

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 01 de Septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212967

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2. MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS COMPETIDORES (Registro Sanitario Nuevo)

3.2.1. NUCALA SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20188045
Radicado : 20201159067 / 20201202552 / 20211161023
Fecha : 12/08/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Cada mL contiene 100 mg de Mepolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Nucala está indicado como un tratamiento de mantenimiento de adición para asma eosinofílica grave en pacientes mayores de 18 años inadecuadamente controlados con altas dosis de corticoesteroides inhalados y un controlador adicional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a mepolizumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

NUCALA no se debe utilizar para tratar asma aguda o exacerbaciones de EPOC.

Podrían ocurrir eventos adversos o exacerbaciones relacionadas con EPOC o relacionadas con asma durante el tratamiento con NUCALA. Los pacientes deben ser instruidos para buscar asesoría médica si el asma o EPOC sigue sin controlarse o empeora después del inicio del tratamiento con NUCALA.

No se recomienda la suspensión abrupta de corticosteroides después del inicio de la terapia con NUCALA. Las reducciones en las dosis de corticosteroides, si se requieren, deben ser graduales y realizarse bajo la supervisión de un médico.

Hipersensibilidad y Reacciones relacionadas a la Administración

Han ocurrido reacciones sistémicas agudas y retrasadas, incluyendo reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, anafilaxia, urticaria, angioedema, erupción, broncoespasmo, hipotensión), después de la administración de NUCALA. Estas reacciones generalmente ocurren dentro de horas después de la administración, pero en algunos casos hubo un inicio retardado (es decir, días).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones parasitarias

Los eosinófilos podrían estar involucrados en la respuesta inmunológica a algunas infecciones helmínticas. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes fueron excluidos de la participación en el programa clínico. Los pacientes con infecciones helmínticas preexistentes deben tratarse para su infección antes de la terapia con NUCALA. Si los pacientes se infectan mientras están recibiendo el tratamiento con NUCALA y no responden al tratamiento anti-helmíntico, se debe considerar la suspensión temporal de NUCALA.

Reacciones adversas:

Datos de estudios clínicos

Asma severa

La seguridad de NUCALA se estudió en un programa de desarrollo clínico en adolescentes y adultos con asma eosinofílica severa que incluyó 3 estudios aleatorizados, controlados con placebo, multicéntricos (n=1327). Los sujetos recibieron mepolizumab subcutáneo (SC) o intravenoso (IV) o placebo durante estudios clínicos de 24 a 52 semanas de duración. En la siguiente tabla se presentan reacciones adversas asociadas con NUCALA 100 mg administrado subcutáneamente (n=263). El perfil de seguridad de NUCALA en pacientes con asma severa (n=998) tratados durante una mediana de 2.8 años (rango 4 semanas a 4.5 años) en estudios de extensión de etiqueta abierta fue similar al observado en los estudios controlados con placebo.

Treinta y seis niños (edad 6 a 11 años) con asma eosinofílica severa recibieron NUCALA durante 12 semanas. Después de una interrupción del tratamiento de 8 semanas, 30 de estos recibieron NUCALA durante 52 semanas adicionales. No se identificaron reacciones adversas adicionales a aquellas reportadas para los estudios de asma severa en adolescentes y adultos.

La frecuencia de las reacciones adversas se define utilizando la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$) y raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Infecciones e Infestaciones	Faringitis	Común
	Infección en las vías respiratorias inferiores	Común
	Infección de las vías urinarias	Común
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Muy común
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales	Congestión nasal	Común
Trastornos Gastrointestinales	Dolor en la parte superior del abdomen	Común
Trastornos Cutáneos y del Tejido Subcutáneo	Eczema	Común
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo	Dolor de espalda	Común
Trastornos Generales y Afecciones en el Sitio de Administración	Pirexia	Común
	Reacciones en el sitio de inyección*	Común

* Los síntomas más comunes asociados con inyecciones subcutáneas incluyeron: dolor, eritema, inflamación, comezón y sensación de quemazón.

Datos post-comercialización

Clase Órgano Sistema	Reacciones Adversas	Frecuencia
Trastornos del Sistema Inmunitario	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo anafilaxia	Rara

Interacciones:

No se han realizado estudios de interacción formales con NUCALA

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

NUCALA solo debe administrarse como una inyección subcutánea (consultar Uso y Manejo e Instrucciones para Uso).

NUCALA puede ser autoadministrado por el paciente o administrado por un cuidador si el profesional médico determina que es apropiado y el paciente o cuidador está capacitado en técnicas de inyección.

Adultos

La dosis recomendada es 100 mg de NUCALA administrado por inyección subcutánea (SC) una vez cada 4 semanas.

Edad avanzada (65 años de edad o mayores)

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomienda ajuste de dosis en pacientes de 65 años de edad o mayores

Disfunción renal

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal

Disfunción hepática

Es improbable que se requieran ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008842 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 numeral 3.2.4, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067
- Información para prescribir versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067
- Instructivo de uso versión GDS12/IPI03 de fecha 25 de Junio de 2019 allegado mediante radicado No. 20201159067

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.2. ABRILADA® ADALIMUMAB 50 MG SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20210557
Radicado : 20211180352
Fecha : 07/09/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.

Composición:

Cada mL de solución inyectable contiene 50 mg de Adalimumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Adultos:

Artritis reumatoide:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (ARME). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato y otros agentes ARME.

Artritis psoriásica:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicado en la inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriásica.

Psoriasis:

Indicado para el tratamiento de pacientes adultos con psoriasis crónica en placa, de moderada a severa, que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Espondilitis anquilosante:

- Espondiloartritis axial no radiográfica: (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de Espondilitis anquilosante (EA)): Está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes tienen respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Enfermedad de Crohn:

En pacientes con enfermedad de Crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, adalimumab reduce el riesgo de re-hospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa:

Indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6-mercaptopurina (6-MP) o azatioprina (AZA), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa (HS):

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

Uveítis:

Indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil:

- Artritis idiopática juvenil poliarticular:

Indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (pJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

- Artritis relacionada con entesitis:

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Crohn pediátrico:

Indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría:

Indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Contraindicaciones:

Abrilada® no debe ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida a Abrilada® o a cualquiera de sus excipientes.

Tuberculosis activa u otras infecciones graves tales como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHA clases III/IV).

Precauciones y advertencias:

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, la marca comercial y el número de lote del producto administrado deben ser registrados claramente.

Infecciones:

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF.

También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Abrilada® no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Abrilada® antes de comenzar la terapia. Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Abrilada®.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Abrilada® deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Abrilada® debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas. Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Abrilada® en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis:

Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Abrilada®, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva ("latente"). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Abrilada®. Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Abrilada®.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®, de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Abrilada® en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Abrilada®. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Abrilada®. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Abrilada® cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes que reciben Abrilada® deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Abrilada®.

+ según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras infecciones oportunistas:

Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Abrilada®. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales. Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica.

Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la hepatitis B:

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF.

Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización.

No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Abrilada® y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios neurológicos:

Los antagonistas del TNF, incluyendo Abrilada®, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain-Barré.

Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Abrilada® en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Abrilada® debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Abrilada® para evaluar trastornos centrales desmielinizantes pre existentes.

Neoplasias:

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control.

El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo.

Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Abrilada®, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF.

Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCI, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con adalimumab.

La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-mercaptopurina y Abrilada®. No es clara la asociación causal del HSTCL con el adalimumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Abrilada®. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional al considerar el tratamiento de estos pacientes con Abrilada®.

Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Abrilada®.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post-comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF.

Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias:

Las reacciones alérgicas serias asociadas con Abrilada® en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Abrilada®.

Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Abrilada® e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones hematológicas:

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Abrilada®. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Abrilada®. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Abrilada®. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Abrilada® en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas.

Administración concomitante de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARMEs) biológicos o antagonistas del TNF:

Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de adalimumab y anakinra no es recomendada.

La administración concomitante de adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión:

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Abrilada®, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas:

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Abrilada®, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Abrilada® en comparación con 82% en el grupo de placebo.

Un total de 37% de los pacientes tratados con Abrilada® y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Abrilada® y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Abrilada® y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza.

Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Abrilada®.

Los pacientes que se tratan con Abrilada® pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Abrilada®.

No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia cardiaca congestiva:

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben adalimumab. ABRILADA® debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca leve (NYHA clases I/II). ABRILADA® está contraindicado en insuficiencia cardiaca moderada o severa. El tratamiento con ABRILADA® debe interrumpirse en pacientes que desarrollen insuficiencia cardiaca congestiva nueva o presenten empeoramiento de los síntomas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Procesos autoinmunes:

El tratamiento con Abrilada® puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Abrilada® a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Abrilada®, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico:

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Abrilada® fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Abrilada®, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Nueva información de embarazo y lactancia:

Embarazo:

Se realizó un estudio de desarrollo de toxicidad perinatal embrio-fetal en monos cynomolgus a dosis hasta de 100 mg/kg (373 veces el área bajo la curva (ABC) humano cuando se administraron 40 mg por vía subcutánea (SC), el cual no evidenció daño fetal asociado con adalimumab. En un estudio prospectivo de registro de exposición durante el embarazo, 257 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (por sus siglas en inglés, enfermedad de Crohn), fueron tratadas con adalimumab al menos durante el primer trimestre y 120 mujeres con AR (artritis reumatoidea) o CD (enfermedad de Crohn) no tratadas con adalimumab fueron enroladas.

No se presentaron diferencias significativas en las tasas generales del criterio de valoración primario del estudio o defectos de nacimiento mayores (odds ratio ajustado 0,84%, intervalo de confianza (CI) 0,34, 2,05) así como para los criterios de valoración secundarios del estudio los cuales incluyeron defectos de nacimiento menores, aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer e infecciones serias u oportunistas. No se reportaron mortalidad o neoplasias.

Este estudio no puede descartar de manera confiable si existe una asociación entre el adalimumab y los defectos congénitos mayores debido a las limitaciones metodológicas del registro, incluido el tamaño pequeño de la muestra, la naturaleza voluntaria del estudio y el diseño no aleatorizado. Adicionalmente, la información de vigilancia post mercadeo no establece la presencia de riesgos asociados al medicamento.

Adalimumab puede cruzar la placenta hacia el suero de los infantes nacidos de mujeres bajo tratamiento con adalimumab durante el embarazo. Por consiguiente, estos infantes pueden tener mayor riesgo de infecciones. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a adalimumab en el útero, por 5 meses después de la última inyección de adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Trabajo de parto y parto:

No se conocen los efectos de Abrilada® en el trabajo de parto o parto.

Madres en periodo de lactancia:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Información limitada incluida en literatura publicada, indica que adalimumab es excretado en la leche materna a muy bajas concentraciones, con presencia de adalimumab en leche humana a concentraciones de 0.1% a 1% del nivel de suero materno. Dada la proteólisis intestinal a la que se someten y la baja biodisponibilidad de las inmunoglobulinas g ingeridas por vía oral, efectos sistémicos del adalimumab sobre un infante en lactancia materna son improbables.

Los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud deberían ser considerados junto con la necesidad clínica de adalimumab de la madre, así como cualquier potencial efecto adverso sobre el lactante, de adalimumab o desde las condiciones subyacentes de la madre.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad:

Adalimumab se estudió en 9506 pacientes en ensayos pivotaes abiertos y controlados por hasta 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes con artritis reumatoide con enfermedad a corto plazo y de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis), así como pacientes con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa, psoriasis, hidrosadenitis supurativa y uveítis. Los estudios pivotaes controlados incluyeron a 6089 pacientes que recibieron el adalimumab y 3801 pacientes que recibieron el placebo o un comparador activo durante el período controlado.

La proporción de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos durante la parte doble ciega y controlada de los estudios pivotaes fue del 5,9% en los pacientes que recibieron el adalimumab y del 5,4% en los pacientes con el tratamiento de control.

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son infecciones (como nasofaringitis, infección de las vías respiratorias altas y sinusitis), reacciones en el lugar de la inyección (eritema, picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), dolor de cabeza y dolor musculoesquelético.

También se han informado reacciones adversas serias con el adalimumab. Los antagonistas del TNF, como el adalimumab, afectan el sistema inmunitario y su consumo puede afectar la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer.

También se informaron con la administración de adalimumab infecciones mortales y potencialmente mortales (incluidas septicemia, infecciones oportunistas y TB), reactivación del VHB y varias neoplasias (incluye leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de linfocitos T [HSTCL]). Además, se han informado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunitarias serias. Entre ellas, se incluyen informes poco frecuentes de pancitopenia, anemia aplásica, eventos desmielinizantes centrales y periféricos, informes de lupus, afecciones relacionadas con el lupus y el síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica:

En general, los eventos adversos en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a aquellos observados en pacientes adultos.

Lista tabulada de reacciones adversas:

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la presentación de ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y se muestran por clasificación por órganos y sistemas y frecuencia en la tabla 6, a continuación: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) y desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las múltiples indicaciones. Aparece un asterisco (*) en la columna de la SOC si hay información adicional en alguna otra parte en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

Tabla 6 Reacciones adversas

Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias (incluye infección de las vías respiratorias superiores e inferiores, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por virus del herpes).
	Frecuente	Infecciones sistémicas (incluye septicemia, candidiasis e influenza), infecciones intestinales (incluye gastroenteritis viral), infecciones de la piel y del tejido blando (incluye paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluye herpes simple, herpes orales e infecciones dentales), infecciones del aparato reproductor (incluye infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluye pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares.
	Poco frecuente	Infecciones neurológicas (incluye meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluidas coccidioidomycosis, histoplasmosis e infección por complejo de mycobacterium avium), infecciones bacterianas, Infecciones oculares, diverticulitis ¹
Neoplasia benigna, maligna y sin especificar (incluye quistes y pólipos)*	Frecuente	Cáncer de piel, excluye el melanoma (incluye carcinoma basocelular y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna
	Poco frecuente	Linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluye cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia de tiroides), melanoma**
	Raro	Leucemia ¹
	Desconocida	Linfoma hepatoesplénico de células T ¹ carcinoma de células de Merkel, (carcinoma neuroendocrino de la piel) ¹
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Muy frecuente	Leucopenia (incluye neutropenia y agranulocitosis), anemia
	Frecuente	Leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuente	Púrpura trombocitopénica idiopática
	Raro	Pancitopenia

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos del sistema inmunitario*	Frecuente	Hipersensibilidad, alergias (incluye alergia estacional)
	Poco frecuente	Sarcoidosis ¹ , vasculitis
	Raro	Anafilaxia ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Aumento de los lípidos
	Frecuente	Hipopotasemia, aumento del ácido úrico, nivel anormal de sodio en sangre, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Alteraciones del ánimo (incluye depresión), ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Parestesias (incluye hipoestesia), migraña; compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuente	Accidente cerebrovascular ¹ , temblores, neuropatía
	Raro	Esclerosis múltiple, Trastornos desmielinizantes (p. ej., neuritis óptica, Síndrome de Guillain-Barré) ¹
Trastornos oculares	Frecuente	Deterioro visual, conjuntivitis, blefaritis, inflamación ocular
	Poco frecuente	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuente	Vértigo
	Poco frecuente	Sordera tinnitus
Trastornos cardíacos*	Frecuente	Taquicardia
	Poco frecuente	Infarto de miocardio ¹ arritmia, Insuficiencia cardíaca congestiva
	Raro	Paro cardíaco
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión, rubefacción, hematoma
	Poco frecuente	Aneurisma aórtico, oclusión arterial vascular, tromboflebitis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuente	Asma, disnea, tos
	Poco frecuente	Embolia pulmonar ¹ , enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, derrame pleural ¹
	Raro	Fibrosis pulmonar ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuente	Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de Sicca
	Poco frecuente	Pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raro	Perforación intestinal ¹
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuente	Aumento de las enzimas hepáticas
	Poco frecuente	Colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, aumento de la bilirrubina
	Raro	Hepatitis reactivación de la hepatitis B ¹ hepatitis autoinmune ¹
	Desconocida	Insuficiencia hepática ¹
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Erupción (incluye erupción exfoliativa)
	Frecuente	Empeoramiento o nueva aparición de psoriasis (incluye psoriasis pustulosa palmoplantar) ¹ , urticaria, hematomas (incluye púrpura), dermatitis (incluye eczema), onicoclasia, hiperhidrosis, alopecia ¹ , Prurito
	Poco frecuente	Sudores nocturnos, cicatriz
	Raro	Eritema multiforme ¹ , síndrome de Stevens-Johnson ¹ , angioedema ¹ , vasculitis cutánea, ¹ reacción cutánea liquenoide ¹
	Desconocida	Empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuente	Dolor musculoesquelético
	Frecuente	Espasmos musculares (incluye aumento de la creatina fosfoquinasa sanguínea)
	Poco frecuente	Rabdomiólisis, lupus eritematoso sistémico
	Raro	Síndrome similar al lupus ¹

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órganos y Sistemas	Frecuencia	Reacción Adversa
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Deterioro renal, hematuria
	Poco frecuente	Nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas	Poco frecuente	Disfunción eréctil
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración*	Muy frecuente	Reacción en el lugar de la inyección (incluye eritema en el lugar de la inyección).
	Frecuente	Dolor de pecho, edema, pirexia ¹
	Poco frecuente	Inflamación
Pruebas complementarias*	Frecuente	Coagulación y trastornos hemorrágicos (incluye prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), pruebas positivas para auto anticuerpos (incluye anticuerpos contra ADN bicatenario), aumento de la lactato deshidrogenasa en la sangre
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procedimentales	Frecuente	Problemas de cicatrización

* Se ofrece información adicional en otros lugares en las secciones contraindicaciones, advertencias y precauciones y reacciones adversas.

** incluye los estudios de extensión abiertos

¹ incluye los datos de informe espontáneos

Hidradenitis supurativa (HS):

El perfil de seguridad para los pacientes con HS tratados con adalimumab semanalmente fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Uveítis:

El perfil de seguridad para los pacientes con uveítis tratada con adalimumab cada dos semanas fue coherente con el perfil de seguridad conocido de adalimumab.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

Reacciones en el lugar de la inyección:

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, el 12,9% de los pacientes tratados con el adalimumab desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección (eritema y/o picazón, hemorragia, dolor o hinchazón), en comparación con el 7,2% de los pacientes que recibieron el placebo o control activo. Por lo general, las reacciones en el lugar de la inyección no requirieron la interrupción del medicamento.

Infecciones:

En los ensayos fundamentales controlados en adultos y niños, la tasa de infección fue de 1,51 años-paciente en los pacientes tratados con el adalimumab y de 1,46 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones constaron principalmente de nasofaringitis, infección de las vías respiratorias superiores y sinusitis. La mayoría de los pacientes retomaron el adalimumab una vez resuelta la infección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de infecciones serias fue de 0,04 por paciente al año en los pacientes tratados con el adalimumab y de 0,03 por paciente al año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En los estudios abiertos y controlados en adultos y niños con el adalimumab, se informaron infecciones serias (incluidas infecciones mortales, con poca frecuencia), incluidos informes de tuberculosis (miliar y extrapulmonar) e infecciones oportunistas invasivas (p. ej., histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidioidomicosis, pneumocystis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis se presentaron en el plazo de los primeros ocho meses después del inicio del tratamiento y pueden reflejar el agravamiento de la enfermedad latente.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos:

No se observaron neoplasias en 249 pacientes pediátricos con una exposición de 655,6 años-paciente durante los ensayos con el adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis relacionada con entesitis). Además, no se observaron neoplasias en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes-año durante los ensayos con el adalimumab en pacientes pediátricos con la enfermedad de Crohn. No se observaron neoplasias en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa crónica. No se observaron neoplasias en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes-año durante un ensayo con el adalimumab en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las etapas controladas de los ensayos fundamentales de adalimumab de al menos 12 semanas de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y uveítis, se observaron neoplasias, diferentes del linfoma y el cáncer de piel no melanoma, con una tasa (intervalo de confianza del 95%) de 6,8 (4,4; 10,5) cada 1000 pacientes-año entre 5291 pacientes tratados con el adalimumab, en comparación con una tasa de 6,3 (3,4; 11,8) cada 1000 pacientes-año entre 3444 pacientes del grupo de control (la mediana de la duración del tratamiento fue de 4,0 meses para el tratamiento con el adalimumab y de 3,8 meses para los pacientes que recibieron el tratamiento de control). La tasa (intervalo de confianza del 95%) de cánceres de piel no melanoma fue de 8,8 (6,0; 13,0) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 3,2 (1,3; 7,6) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. Entre estos cánceres de piel, se produjeron carcinomas de células escamosas en tasas (intervalo de confianza del 95%) de 2,7 (1,4; 5,4) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control. La tasa (intervalo de confianza del 95%) de linfomas fue de 0,7 (0,2; 2,7) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes tratados con el adalimumab y 0,6 (0,1; 4,5) cada 1000 pacientes-año entre los pacientes de control.

En el momento de combinar las etapas controladas de estos ensayos con los estudios de extensión abiertos en curso y finalizados con una mediana de duración de aproximadamente 3,3 años, que incluyeron 6427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la tasa observada de neoplasias, además de linfoma y cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 8,5 cada 1000 pacientes-año. La tasa observada de cánceres de piel no melanoma es de aproximadamente 9,6 cada 1000 pacientes año y la tasa observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 cada 1000 pacientes año.

En la experiencia poscomercialización desde 2003-01 hasta 2010-12, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la tasa informada de neoplasias es de aproximadamente 2,7 cada 1000 pacientes-años de tratamiento. Las tasas que se informaron para cánceres de piel no melanoma y linfomas son de aproximadamente 0,2 y 0,3 cada 1000 pacientes-años de tratamiento, respectivamente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han informado casos raros poscomercialización de linfomas hepatoesplénicos de células T en pacientes tratados con el adalimumab.

Autoanticuerpos:

Se analizaron muestras séricas de pacientes para detectar autoanticuerpos en múltiples puntos temporales en los estudios I-V de artritis reumatoide. En estos ensayos, 11,9% de los pacientes tratados con adalimumab y 8,1% de los pacientes de control activo y tratados con placebo, que exhibieron valores iniciales negativos de anticuerpos antinucleares, informaron valores positivos en la semana 24. Dos pacientes de 3441 tratados con el adalimumab en todos los estudios de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos indicativos de una nueva aparición del síndrome similar al lupus. Los pacientes mejoraron después de la interrupción del tratamiento. Ningún paciente presentó nefritis lúpica o síntomas relacionados con el sistema nervioso central.

Eventos hepatobiliares:

En ensayos controlados de fase 3 con el adalimumab en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un período de control de 4 a 104 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 3,7% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 1,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular que tenían de 4 a 17 años y pacientes con artritis relacionada con entesitis que tenían de 6 a 17 años, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 6,1% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,3% de los pacientes del tratamiento de control. La mayoría de los aumentos en la ALT se produjeron con la administración concomitante de metotrexato. No se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en los pacientes del ensayo de fase 3 con el adalimumab que padecían artritis idiopática juvenil poliarticular y que tenían de 2 a <4 años.

En los ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa con un período de control de 4 a 52 semanas. Se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,9% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,9% de los pacientes con el tratamiento de control.

En el ensayo de fase 3 con el adalimumab en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica que evaluó la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosis de mantenimiento ajustadas según el peso corporal luego del tratamiento de inducción ajustado según el peso corporal de hasta 52 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 2,6% (5/192) pacientes de los cuales 4 recibían inmunosupresores de manera concomitante en el período inicial.

En ensayos controlados de fase 3 con adalimumab en pacientes con psoriasis en placa con un período de control de una duración de 12 a 24 semanas, se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en 1,8% de los pacientes tratados con adalimumab y en 1,8% de los pacientes del tratamiento de control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 veces el LSN en el ensayo de Fase 3 con el adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2, seguidas de 40 mg por semana a partir de la semana 4) en pacientes con hidradenitis supurativa con un período de control de 12 a 16 semanas, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en 0,3% de los pacientes tratados con el adalimumab y en 0,6% de los pacientes con el tratamiento de control.

En ensayos controlados de adalimumab (dosis iniciales de 80 mg en la semana 0 y 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 1) en pacientes adultos con uveítis hasta 80 semanas con una exposición mediana de 166,5 días y 105,0 días en los pacientes tratados

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con adalimumab y los pacientes con el tratamiento de control, respectivamente, se produjeron aumentos en la ALT de ≥ 3 veces el LSN en un 2,4% de los primeros y en un 2,4% de los segundos.

Entre todas las indicaciones en los ensayos clínicos, los pacientes que presentaron aumentos de la ALT fueron asintomáticos; y, en la mayoría de los casos, los aumentos fueron transitorios y se resolvieron mientras se continuaba con el tratamiento. Sin embargo, se han generado informes poscomercialización sobre insuficiencia hepática y sobre trastornos hepáticos de menor severidad que pueden preceder a la insuficiencia hepática, como la hepatitis que incluye hepatitis autoinmunitaria en pacientes tratados con el adalimumab.

Tratamiento concurrente con azatioprina/6 mercaptopurina:

En estudios sobre la enfermedad de Crohn en adultos, se observaron mayores incidencias de eventos adversos de neoplasias malignas e infecciones serias con la combinación de adalimumab y azatioprina/6-mercaptopurina, en comparación con el adalimumab como monoterapia.

Informe de sospecha de reacciones adversas:

Es importante informar la sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite realizar un monitoreo continuo del equilibrio entre el beneficio y el riesgo del medicamento. Los profesionales de la salud deben informar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de informes.

Interacciones:

Se estudió al adalimumab en pacientes con artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis psoriásica que recibían el adalimumab como monoterapia y en aquellos que tomaban el metotrexato de manera concomitante. Se produjeron menos anticuerpos cuando se administró el adalimumab en combinación con el metotrexato frente a la administración del primero como monoterapia. La administración de adalimumab sin el metotrexato tuvo como resultado un incremento de la producción de anticuerpos, un aumento de la depuración y una reducción de la eficacia de adalimumab.

No se recomienda la combinación de Abrilada® y anakinra.

No se recomienda la combinación entre Abrilada® y abatacept.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El inicio y supervisión del tratamiento con Abrilada® deben estar a cargo de médicos especialistas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de las afecciones para las que se indica Abrilada®. Se aconseja a los oftalmólogos consultar con un especialista experto en manejo de biológicos antes de iniciar el tratamiento con Abrilada®.

Los pacientes se pueden inyectar ellos mismos Abrilada® si es que su médico lo determina como adecuado y con seguimiento médico según sea necesario.

Durante el tratamiento con Abrilada®, se debe supervisar la conveniencia de otros tratamientos concomitantes (p. ej., corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores).

Posología:

Artritis reumatoide:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos con artritis reumatoide es de 40 mg administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



subcutánea. Se debe seguir administrando el metotrexato durante el tratamiento con Abrilada®.

Se puede continuar con el consumo de glucocorticoides, salicilatos, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos o analgésicos durante el tratamiento con Abrilada®. Para obtener información respecto de la combinación con otros medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad además del metotrexato.

En monoterapia, es posible que algunos pacientes que presenten disminución de la respuesta a los 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento en la dosificación a 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que normalmente se alcanza una respuesta clínica en un plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Interrupción de la dosis:

Puede haber necesidad de interrumpir la dosis, por ejemplo, antes de cirugía o si se produce una infección seria.

Los datos disponibles señalan que al reanudar la administración de adalimumab luego de una interrupción de 70 días o más, se produjeron las mismas magnitudes de respuesta clínica y un perfil de seguridad similar al que se obtuvo antes de interrumpir la administración de la dosis.

Espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y artritis psoriásica:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes con espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica y pacientes con artritis psoriásica es de 40 mg de adalimumab administrados cada dos semanas como dosis única por medio de inyección subcutánea.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar continuar con el tratamiento en los pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Psoriasis:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes adultos consiste en una dosis inicial de 80 mg administrada por vía subcutánea, seguida de 40 mg administrados por vía subcutánea cada dos semanas, luego de una semana después de la dosis inicial.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Luego de las 16 semanas, pacientes con respuesta inadecuada a 40 mg de Abrilada® cada dos semanas, se pueden beneficiar de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas. Se deben reconsiderar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento continuo con 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas en pacientes con una respuesta inadecuada luego del aumento de la dosificación. Si se alcanza respuesta adecuada con una dosis de 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas, es posible reducir posteriormente la dosificación a 40 mg cada dos semanas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Hidradenitis supurativa:

El régimen de dosificación recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con hidradenitis supurativa (HS) es de una dosis inicial de 160 mg en el día 1 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o en dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas después en el día 15 (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Dos semanas después (día 29), se debe continuar con una dosis de 40 mg cada semana u 80 mg cada dos semanas (administrada en dos inyecciones de 40 mg en un día). Si es necesario, es posible continuar con la administración de antibióticos durante el tratamiento con Abrilada®. Se recomienda que el paciente aplique diariamente una loción tópica antiséptica en las lesiones causadas por la HS durante el tratamiento con Abrilada®.

Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar con el tratamiento después de las 12 semanas en pacientes que no demuestran una mejoría en este periodo de tiempo.

En caso de que se interrumpa el tratamiento, es posible retomar el tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada semana u 80 mg cada dos semanas.

Se debe evaluar periódicamente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosis de inducción recomendado de Abrilada® en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave es de 80 mg en la Semana 0, seguida de 40 mg en la Semana 2. En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, se puede implementar el régimen de dosis de 160 mg en la Semana 0 (administrada en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), 80 mg en la Semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día), si se tiene en cuenta que es mayor el riesgo de eventos adversos durante la inducción.

Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea. Opcionalmente, si a un paciente se le interrumpe el tratamiento con Abrilada® y vuelve a manifestar signos y síntomas de la enfermedad, se puede reanudar la administración de Abrilada®. No se dispone de evidencia suficiente sobre la reanudación del tratamiento luego de más de 8 semanas desde la última dosis.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Es posible que algunos pacientes que no hayan respondido antes de la semana 4 se beneficien de la continuación del tratamiento de mantenimiento hasta la semana 12. Se

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debe reconsiderar cuidadosamente el tratamiento continuado en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Colitis ulcerativa:

El régimen de inducción recomendado de Abrilada® para los pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la semana 0 (administrados en cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la semana 2 (administrados en dos inyecciones de 40 mg en un día). Luego del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg cada dos semanas administrados por medio de inyección subcutánea.

Durante el tratamiento de mantenimiento, es posible ajustar la dosis de corticosteroides según los lineamientos de la práctica clínica.

Es posible que algunos pacientes que presenten una disminución de la respuesta al tratamiento con 40 mg de Abrilada® cada dos semanas se beneficien de un aumento de la dosis a 40 mg de Abrilada® por semana u 80 mg cada dos semanas.

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza una respuesta clínica en el plazo de 2 a 8 semanas de tratamiento. No se debe continuar el tratamiento con Abrilada® en pacientes que no respondan durante este período.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Uveítis:

La dosis recomendada de Abrilada® en pacientes adultos que padezcan uveítis es una dosis inicial de 80 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial. Se tiene poca experiencia en el inicio del tratamiento con Abrilada® en monoterapia. Es posible iniciar el tratamiento con Abrilada® en combinación con corticosteroides y/u otros agentes inmunomoduladores no biológicos. Es posible ajustar la dosis de los corticosteroides administrados de manera concomitante, de conformidad con la práctica clínica comenzando dos semanas después del inicio del tratamiento con Abrilada®.

Se recomienda evaluar anualmente el beneficio y el riesgo del tratamiento continuo a largo plazo.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Poblaciones especiales:

Adultos mayores:

No es necesario ajustar la dosis.

Deterioro renal y/o hepático:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adalimumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No se pueden hacer recomendaciones de dosis.

Población pediátrica:

Artritis idiopática juvenil:

Artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular desde los 2 años de edad se basa en el peso corporal (Tabla 1). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 1 Dosis de Abrilada® para pacientes que padecen artritis idiopática juvenil poliarticular

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 10 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Los datos disponibles señalan que usualmente se alcanza respuesta clínica en el plazo de 12 semanas de tratamiento. Se debe reconsiderar cuidadosamente continuar el tratamiento en pacientes que no respondan durante este período de tiempo.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en pacientes menores de 2 años de edad para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Artritis relacionada con entesitis:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis desde los 6 años se basa en el peso corporal (Tabla 2). La dosis de Abrilada® se administra cada dos semanas por medio de inyección subcutánea.

Tabla 2 Dosis de Abrilada® para pacientes que padecen artritis relacionada con entesitis

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	20 mg cada dos semanas
≥30 kg	40 mg cada dos semanas

Adalimumab no se ha estudiado en pacientes menores de 6 años que padecen artritis relacionada con entesitis.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Psoriasis pediátrica en placas:

La dosis recomendada de Abrilada® para pacientes que padecen psoriasis en placa desde los 4 hasta los 17 años se basa en el peso corporal (Tabla 3). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 3 Dosis de Abrilada® para pacientes pediátricos que padezcan psoriasis en placa

Peso del Paciente	Régimen de Dosificación
De 15 kg a <30 kg	Dosis inicial de 20 mg, seguida de 20 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial



≥30 kg	Dosis inicial de 40 mg, seguida de 40 mg administrados cada dos semanas a partir de una semana después de la dosis inicial
--------	--

Se debe analizar cuidadosamente continuar con el tratamiento más allá de las 16 semanas en pacientes que no responden en este período de tiempo.

Si se indica retratamiento con Abrilada®, se deben seguir las instrucciones anteriores sobre la dosis y la duración del tratamiento.

Se evaluó la seguridad de adalimumab en pacientes pediátricos con psoriasis en placa durante una media de 13 meses.

Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 4 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Enfermedad de Crohn pediátrica:

La dosis recomendada de Abrilada® para los pacientes con enfermedad de Crohn de los 6 a los 17 años se determina en función del peso corporal (Tabla 4). Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Tabla 4 Dosis de Abrilada® para pacientes pediátricos que padecen enfermedad de Crohn

Peso del Paciente	Dosis de Inducción	Dosis de mantenimiento con Inicio en la Semana 4
<40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 40 mg en la semana 0 y 20 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 	20 mg cada dos semanas
≥40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 80 mg en la semana 0 y 40 mg en la semana 2 <p>En caso de que sea necesaria una respuesta más rápida al tratamiento, teniendo cuenta que el riesgo de eventos adversos puede ser mayor con la administración de una dosis de inducción más alta, se puede administrar la dosis siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"> 160 mg en la semana 0 y 80 mg en la semana 2 	40 mg cada dos semanas

Es posible que los pacientes con respuesta insuficiente se beneficien de un aumento en la dosificación:

- <40 kg: 20 mg por semana
- ≥40 kg: 40 mg por semana u 80 mg cada dos semanas

Se debe considerar cuidadosamente el tratamiento continuado en los sujetos sin respuesta hasta la semana 12.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adalimumab no tiene ningún uso relevante en niños menores de 6 años para esta indicación.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y/o presentaciones dependiendo de las necesidades de tratamiento individual.

Método de Administración:

Abrilada® se administra por medio de inyección subcutánea.

Abrilada® puede estar disponible en otras concentraciones y presentaciones.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto basado en SmPC versión 1.0_v3 de 25 de Septiembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20211180352
- Información para prescribir basada en SmPC versión 1.0_v3 de 25 de Septiembre de 2018 allegado mediante radicado No. 20211180352

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.3. VESICULTURE®

Expediente : 20210672
Radicado : 20211181435
Fecha : 08/09/2021
Interesado : Next Pharma Sourcing SAS

Composición:

Cada vial contiene 30 mg de *Mycobacterium bovis* BCG (Bacilo de Calmette- Guérin), Cepa Danesa 1331, Viva Atenuada

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para Reconstituir a suspensión. Para instilación Intravesical

Indicaciones:

Para el tratamiento del carcinoma urotelial "in situ" de vejiga y como terapia adyuvante después de Resección Transuretral de tumores papilares superficiales primarios o recidivantes confinados a la mucosa vesical (Estado Ta-T1). La inmunoterapia con BCG intravesical ha mostrado disminuir la recurrencia y prevenir la progresión.

Contraindicaciones:

Para la instilación intravesical en el carcinoma in situ de la vejiga no debe ser usado en los siguientes casos:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Respuesta inmune comprometida sin consideración de que esta discapacidad sea congénita o causada por la enfermedad, medicamento u otras terapias.
- Serología positiva de VIH.
- Embarazo y lactancia. La seguridad del modo de la terapia en mujeres embarazadas, madres lactantes y niños no ha sido evaluada.
- Una reacción positiva a tuberculina junto con la evidencia clínica de la tuberculosis activa existente. o Infecciones de las vías urinarias: El tratamiento debe diferirse hasta que el cultivo de orina sea negativo y se descontinúe la terapia con antibióticos.
- Trauma de la vejiga o la uretra.
- Paciente con fiebre, precisa de una evaluación cuidadosa antes de que se inicie la terapia.
- o Tratamiento en curso con agentes anti-tuberculosos.

Precauciones y advertencias:

Precauciones:

VesiCulture se debe utilizar únicamente para instilación vesical. NO debe ser administrada por ninguna otra vía. El producto NO debe ser utilizado para la inmunización.

o La preparación contiene micobacterias vivas atenuadas (BCG) y debe ser manipulada con la técnica aséptica. Todos los equipos, materiales, y recipientes que entren en contacto con BCG deben manipularse con cuidado y deben ser desinfectados y/o desechados como material de riesgo biológico.

El paciente debe orinar durante las 6 horas después de la instilación y la orina también tiene que ser desechada de manera adecuada.

Advertencias:

Esta preparación NO debe ser usada como una vacuna contra la tuberculosis.

Consulte a su médico o enfermero antes de recibir tratamiento con VesiCulture, ya que se requiere especial precaución en los siguientes casos:

- si presenta infección de las vías urinarias; Se debe interrumpir el tratamiento hasta que se obtenga un resultado negativo en el análisis de orina y se haya interrumpido el tratamiento con medicamentos para infecciones bacterianas.
- Si observa sangre en la orina o cualquier otro signo de daño en las vías urinarias; Se debe posponer el tratamiento con VesiCulture hasta que se haya resuelto el daño en las vías urinarias.

Además, tenga en cuenta lo siguiente:

- se puede presentar infección de implantes y trasplantes después del tratamiento con VesiCulture;
- se puede producir dolor e hinchazón articular, especialmente en pacientes con tipo de tejido HLA-B27;
- lávese las manos y la zona genital después de orinar, especialmente la primera vez después de haber recibido VesiCulture;
- durante el tratamiento con VesiCulture, evite el contacto con personas cuyo sistema inmunológico se haya debilitado, como:

- personas con infección por VIH;

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- personas que reciben medicamentos para tratar el cáncer o radioterapia.
- utilice condón durante las relaciones sexuales durante la primera semana después de la irrigación vesical para proteger a su pareja.

Niños y adolescentes menores de 18 años
No se recomienda el uso de VesiCulture en este grupo etario.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, este medicamento puede provocar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentarán.

Comuníquese inmediatamente con su médico o con un centro de emergencias si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios graves después del tratamiento:

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

- Infecciones por Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)
Los posibles síntomas incluyen:
 - malestar con fiebre y tos;
 - pérdida de peso debido a infección pulmonar;
 - coloración amarilla en la piel o en la parte blanca de los ojos debido a inflamación hepática;
 - palidez y fatiga debido a la falta de glóbulos rojos.

Efectos secundarios no graves

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- micción frecuente con poca producción de orina
- micción imperiosa
- sangre en la orina
- micción dolorosa y difícil
- inflamación de la vejiga
- náuseas
- síntomas similares a los de la gripe, como fiebre baja a moderada, malestar, dolor muscular
- malestar

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación del revestimiento secretor de moco de la vejiga
- erupción cutánea
- inflamación articular, dolor articular
- fiebre superior a 39 °C
- inflamación del epidídimo, una estructura curva situada en la parte posterior del testículo

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- dificultad para orinar debido al estrechamiento temporal de la uretra
- fiebre, hinchazón, dolor y sensibilidad a la palpación en el escroto debido a la inflamación de los testículos
- secreción de la uretra, dolor detrás del hueso púbico, escozor durante la micción debido a la inflamación de la próstata

Muy raros: pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- micción frecuente de bajo volumen debido a la contracción de la vejiga

Reporte de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, consulte a su médico o enfermero. Esto incluye posibles efectos secundarios no listados en este inserto. También puede reportar los efectos secundarios directamente a través del sistema nacional de reporte. Al reportar los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Interacciones:

Otros medicamentos y VesiCulture

Es sensible a la mayoría de los antibióticos especialmente a medicamentos antituberculosos como la Estreptomina, Isoniazida, Etambutol, Rifampicina y PAS (Acido Para-Amino Salicílico).

Se desconoce si ocurren interacciones durante la instilación intravesical de VesiCulture® o si las interacciones resultan en la reducción clínicamente pertinente de la actividad multiplicadora de VesiCulture®. Por lo tanto, no está claro si la actividad de VesiCulture® queda influida por la terapia concomitante con antibióticos. Si un paciente recibe tratamiento con antibióticos, entonces se debe postergar la instilación intravesical hasta después de su terminación. No se han realizado estudios sobre la interacción con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o puede tomar otros medicamentos. En especial, informe a su médico sobre los siguientes medicamentos, ya que pueden reducir el efecto terapéutico de VesiCulture:

- medicamentos para tratar infecciones bacterianas;
- medicamentos que reducen la actividad del sistema inmunológico;
- medicamentos que podrían dañar la médula ósea, denominados medicamentos mielosupresores;
- radioterapia.

No se recomienda el uso de estos medicamentos y terapias durante el tratamiento con VesiCulture

Vía de administración: Intravesical

Dosificación y Grupo etario:

La dosis recomendada es 4 viales (120 mg), correspondiente aproximadamente 8×10^8 UFC, para todas las indicaciones

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 01, allegado mediante radicado No. 20211181435

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.4 RYTUZEQ

Expediente : 20186253
Radicado : 20201129923 / 20211100674 / 20211102569 / 20211111915 /
20211164128 / 20211186004
Fecha : 14/09/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición: Cada mL contiene 10 mg de Rituximab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones:

Linfoma No-Hodgkin (LNH)

- Pacientes con linfoma no hodgkiniano (LNH) de bajo grado o folicular de linfocitos B CD20+ recidivante o resistente a la quimioterapia
- Pacientes con linfoma folicular en estadio III-IV no tratado anteriormente, en combinación con quimioterapia
- Pacientes con linfoma folicular como terapia de mantenimiento después de la respuesta al tratamiento de inducción
- Pacientes con LNH difuso de linfocitos B grandes CD20+ en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona).

Leucemia linfática crónica (LLC)

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

Artritis reumatoidea (AR)

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

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

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

Vasculitis asociada a ANCA (VAA):

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

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes o a las proteínas murinas.

Contraindicaciones para el uso en Linfoma No-Hodgkin y Leucemia Linfática Crónica

Infecciones graves y activas

Pacientes en un estado inmunocomprometido grave.

Contraindicaciones para el uso en Artritis Reumatoidea

Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la New York Heart Association) o enfermedades cardíacas graves no controladas.

Precauciones y advertencias:

Pacientes con linfoma no hodgkiniano y leucemia linfocítica crónica

Reacciones relacionadas con la infusión/administración

Rituximab se asocia a reacciones relacionadas con la infusión/administración, que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. El síndrome de liberación de citocinas puede ser indistinguible clínicamente de las reacciones de hipersensibilidad agudas.

Reacciones relacionadas con la infusión de Rituximab I.V.:

En el uso desde la comercialización, se han notificado casos de reacciones graves relacionadas con la infusión con desenlace mortal. Las reacciones graves relacionadas con la infusión, que generalmente se manifestaron en un plazo de 30 minutos a 2 horas después de iniciar la primera infusión de Rituximab I.V., se caracterizaron por eventos pulmonares e incluyeron, en algunos casos, una lisis tumoral rápida y características del síndrome de lisis tumoral, además de fiebre, escalofríos moderados e intensos, hipotensión, urticaria, angioedema y otros síntomas. Los pacientes con una gran carga tumoral o con una cifra muy elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión. Los síntomas de la reacción a la infusión suelen revertir si se interrumpe ésta. Se recomienda tratar los síntomas relacionados con la infusión con difenhidramina y paracetamol (acetaminofén). Puede estar indicado el tratamiento adicional con broncodilatadores o solución salina isotónica I.V. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo, de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo. La mayoría de los pacientes que sufrieron reacciones adversas relacionadas con la infusión que no fueron potencialmente mortales pudieron concluir el ciclo entero de tratamiento con Rituximab I.V. El tratamiento posterior de los pacientes tras la resolución completa de los signos y síntomas en raras ocasiones dio lugar a la reaparición de reacciones graves relacionadas con la infusión.

Los pacientes con una cifra elevada ($>25 \times 10^9/l$) de células malignas circulantes o con una gran carga tumoral, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto, que pueden tener mayor riesgo de sufrir reacciones graves relacionadas con la infusión, sólo deben ser tratados con extrema precaución. Estos pacientes deben ser vigilados muy estrechamente durante todo el curso de la primera infusión. En estos pacientes, se planteará el uso de una velocidad de infusión reducida durante la primera infusión o la división de la administración en 2 días durante el primer ciclo y en cualquier ciclo ulterior si la cifra de linfocitos sigue siendo $>25 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Se dispondrá de epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides para su uso inmediato si se produjera una reacción de hipersensibilidad a Rituximab I.V.

Eventos pulmonares

Entre los eventos pulmonares se encuentran la hipoxia, la infiltración pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda. Algunos de estos eventos han sido precedidos por broncoespasmo y disnea agudos. En algunos casos, los síntomas empeoraron con el tiempo, mientras que en otros se produjo una mejoría inicial seguida por un deterioro clínico. Así pues, los pacientes que sufran eventos pulmonares u otros síntomas graves relacionados con la infusión deben ser vigilados estrechamente hasta que los síntomas se resuelvan por completo. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia pulmonar o con infiltración tumoral pulmonar son los que corren mayor riesgo de tener desenlaces desfavorables, por lo que se los tratará con gran precaución. La insuficiencia respiratoria aguda puede acompañarse de eventos como infiltración o edema intersticial pulmonar, que pueden observarse en la radiografía de tórax. El síndrome suele manifestarse 1 o 2 horas después de iniciar la primera infusión. En caso de eventos pulmonares graves, se suspenderá inmediatamente la administración de Rituximab y se instaurará tratamiento sintomático intensivo.

Lisis tumoral rápida

Rituximab interviene en la lisis rápida de los linfocitos CD20+ benignos y malignos. Se ha notificado la aparición de signos y síntomas (por ejemplo: hiperuricemia, hiperpotasemia, hipocalcemia, hiperfosfatemia, insuficiencia renal aguda, LDH elevada) compatibles con un síndrome de lisis tumoral (SLT) después de la primera infusión de Rituximab I.V. en pacientes con una cifra elevada de linfocitos malignos circulantes. Se considerará la profilaxis del síndrome de lisis tumoral en los pacientes con riesgo de presentar una lisis tumoral rápida (por ejemplo: pacientes con una gran carga tumoral o con un gran número [$>25 \times 10^9/l$] de células malignas circulantes, como los pacientes con LLC y linfoma de células del manto). Se hará un seguimiento estrecho de estos pacientes y se realizará el control analítico adecuado. Se administrará el tratamiento médico apropiado a los pacientes que presenten signos y síntomas compatibles con una lisis tumoral rápida. Después del tratamiento y la resolución completa de los signos y síntomas, la terapia ulterior con Rituximab I.V. se ha administrado junto con tratamiento profiláctico del síndrome de lisis tumoral en un número limitado de casos.

Trastornos cardiovasculares

Durante la administración de Rituximab se puede producir hipotensión arterial, por lo que se considerará la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora desde 12 horas antes de la administración de Rituximab I.V.. Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V.. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Control del hemograma

Aunque Rituximab en monoterapia no es mielosupresor, se debe actuar con cautela cuando se plantee el tratamiento de pacientes con una cifra de neutrófilos $<1,5 \times 10^9/l$ o una cifra de plaquetas $<75 \times 10^9/l$, dado que la experiencia clínica en tales pacientes es limitada. Rituximab I.V. se ha usado en pacientes receptores de un autotrasplante de médula ósea, así como en otros grupos de riesgo con posible hipofunción de la médula ósea, sin que indujera mielotoxicidad.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se considerará en qué medida puede ser necesario determinar regularmente la fórmula sanguínea, incluida la cifra de plaquetas, durante la monoterapia con Rituximab. Cuando Rituximab se administre con CHOP o CVP, se realizarán periódicamente hemogramas de acuerdo con las prácticas médicas habituales.

Infecciones

No se debe iniciar el tratamiento con Rituximab en pacientes con infecciones activas graves.

Hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos casos de hepatitis fulminante, algunos de ellos mortales, en sujetos que recibían tratamiento con Rituximab I.V., si bien la mayoría de estos sujetos estaban expuestos también a quimioterapia citotóxica. Tanto el estado de la enfermedad subyacente como la quimioterapia citotóxica constituían factores de confusión de los informes.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab, se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP)

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) durante el uso de Rituximab en pacientes con LNH y LLC. La mayoría de los pacientes habían recibido Rituximab en combinación con quimioterapia o como parte de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Los médicos que traten a pacientes con LNH o LLC deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo está clínicamente indicada.

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. Si se produjera un evento de este tipo presuntamente relacionado con Rituximab, el tratamiento se suspenderá definitivamente.

Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V.; no se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos.

Los pacientes tratados con Rituximab pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas. En un estudio no aleatorizado, pacientes con LNH de bajo grado recidivante tratados con Rituximab I.V. en monoterapia presentaron, en comparación con sujetos de referencia sanos no tratados, una menor tasa de respuesta a la vacunación con el antígeno de recuerdo del tétanos (16% frente al 81%) y con el neoantígeno KLH (keyhole limpet hemocyanin [hemocianina de lapa californiana]) (4% frente al 76% en la evaluación de un aumento del título de anticuerpos a más del doble).

La media de los títulos de anticuerpos previos al tratamiento contra una serie de antígenos (*Streptococcus pneumoniae*, virus de la gripe A, paperas, rubéola, varicela) se mantuvo al menos durante 6 meses después del tratamiento con Rituximab I.V.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con artritis reumatoide (AR), vasculitis asociada a ANCA [granulomatosis con poliangitis (de Wegener) (GPA) y poliangitis microscópica (PAM)]

No se han establecido la eficacia ni la seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias aparte de la artritis reumatoide, la granulomatosis con poliangitis (de Wegener) y la poliangitis microscópica.

Reacciones relacionadas con la infusión

Rituximab I.V. se asocia a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), que pueden relacionarse con la liberación de citocinas y de otros mediadores químicos. Antes de cada infusión de Rituximab I.V. se administrará siempre premedicación con un analgésico/antipirético y un antihistamínico. En los pacientes con AR, la premedicación con glucocorticoides debe administrarse antes de cada infusión de Rituximab I.V., a fin de reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión.

En los pacientes con AR, la mayoría de los eventos relacionados con a infusión que se notificaron en ensayos clínicos fueron de leves a moderados. En el marco del uso tras la comercialización se han descrito reacciones graves relacionadas con la infusión que tuvieron un desenlace mortal. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes con trastornos cardíacos preexistentes o que hayan sufrido con anterioridad reacciones cardiopulmonares adversas. Los síntomas más frecuentes fueron cefalea, prurito, irritación de garganta, rubefacción, exantema, urticaria, hipertensión arterial y pirexia. En general, la proporción de pacientes que sufrieron alguna reacción a la infusión fue mayor tras la primera infusión de cualquier ciclo de tratamiento que después de la segunda infusión. Los pacientes toleraron mejor las infusiones siguientes de Rituximab I.V. que la infusión inicial. Menos del 1% de los pacientes sufrieron RRI graves, y la mayoría de éstas se notificaron durante la primera infusión del primer ciclo. Por lo general, las reacciones notificadas fueron reversibles tras reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión de Rituximab I.V. y administrar un antipirético, un antihistamínico y, ocasionalmente, oxígeno, suero salino isotónico I.V., broncodilatadores o glucocorticoides según las necesidades. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión y las medidas requeridas, se suspenderá Rituximab I.V. temporal o definitivamente. En la mayoría de los casos, la infusión puede reanudarse a una velocidad un 50% menor (por ejemplo: de 100 mg/h a 50 mg/h) cuando los síntomas hayan desaparecido por completo.

Las reacciones relacionadas con la infusión en los pacientes con GPA y PAM fueron similares a las observadas en pacientes con AR en los ensayos clínicos. En los pacientes con GPA y PAM, Rituximab I.V. se administró en combinación con dosis altas de glucocorticoides, que pueden reducir la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia

Se han notificado casos de reacciones anafilácticas y otras reacciones de hipersensibilidad después de la administración I.V. de proteínas a los pacientes. Durante la administración de Rituximab I.V. es preciso disponer de medicamentos para tratar inmediatamente las reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo: epinefrina, antihistamínicos y glucocorticoides) en el caso de que sobrevengan.

Trastornos cardiovasculares

Durante la infusión de Rituximab I.V. se puede producir hipotensión arterial, por lo que debe considerarse la conveniencia de retirar la medicación antihipertensora 12 horas antes de la infusión I.V. de Rituximab.

Se han descrito casos de angina de pecho y arritmias cardíacas, como aleteo y fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio en pacientes tratados con Rituximab I.V.. En consecuencia, se debe vigilar estrechamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones

Considerando el mecanismo de acción de Rituximab y sabiendo que los linfocitos B desempeñan una función importante en el mantenimiento de la respuesta inmunitaria normal, los pacientes pueden correr mayor riesgo de infecciones después del tratamiento con Rituximab I.V.. Rituximab I.V. no debe administrarse a pacientes con infección activa o inmunodeficiencia grave (por ejemplo: en caso de cifras muy bajas de linfocitos CD4 o CD8). Los médicos deben ser cautos cuando consideren la posibilidad de administrar Rituximab I.V. a pacientes con antecedentes de infecciones recidivantes o crónicas o con enfermedades de fondo que puedan aumentar su predisposición a contraer infecciones graves. A los pacientes que sufran una infección después del tratamiento con Rituximab I.V. se los someterá a una pronta evaluación y se les administrará el tratamiento adecuado.

Hepatitis B

En pacientes con AR, granulomatosis con poliangitis y poliangitis microscópica que recibían Rituximab I.V. se han notificado casos de reactivación de la hepatitis B, incluidos algunos con desenlace mortal.

Antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. se deben realizar a todos los pacientes pruebas de detección del virus de la hepatitis B (VHB). Como mínimo se debe determinar el estado del paciente respecto al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y respecto al anticuerpo contra el antígeno nuclear del virus de la hepatitis B (HBcAb). A estos se pueden añadir otros marcadores apropiados conforme a las pautas locales. No se debe tratar con Rituximab a los pacientes con hepatitis B activa. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas serológicas de la hepatitis B deben consultar a expertos en hepatopatías antes de iniciar el tratamiento; por otra parte, se los debe controlar y tratar conforme a las pautas médicas locales para prevenir la reactivación de la hepatitis B.

Reacciones cutáneas

Se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, algunos con desenlace mortal. En el caso de que se produjera uno de estos eventos con una presunta relación con Rituximab, se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) mortal tras utilizar Rituximab I.V. para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, incluida la AR. Varios de los casos notificados, pero no todos, presentaban posibles factores de riesgo de la LMP, como la enfermedad subyacente, el tratamiento inmunodepresor de larga duración o la quimioterapia. La LMP también se ha registrado en pacientes con enfermedades autoinmunitarias que no recibían tratamiento con Rituximab I.V. Los médicos que traten a pacientes con enfermedades autoinmunitarias deben considerar la posibilidad de una LMP en el diagnóstico diferencial de aquellos que refieran síntomas neurológicos; la consulta con el neurólogo debe considerarse clínicamente indicada.

Vacunación

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos después del tratamiento con Rituximab I.V., por lo que no se recomienda la vacunación con este tipo de vacunas mientras dure el tratamiento con Rituximab I.V. o la depleción de linfocitos B periféricos. Los pacientes tratados con Rituximab I.V. pueden recibir vacunas de virus no vivos, aunque las tasas de respuesta con estas vacunas pueden ser reducidas.

En los pacientes con AR, los médicos deben evaluar el estado vacunal y aplicar las pautas de vacunación actuales antes de iniciar el tratamiento con Rituximab I.V. La vacunación

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tiene que haber finalizado al menos 4 semanas antes de la primera administración de Rituximab I.V.

En un estudio aleatorizado, los pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. y metotrexato tuvieron, en comparación con los pacientes que sólo recibieron metotrexato, tasas de respuesta comparables al antígeno de recuerdo del tétanos (39% frente al 42%), menores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica de polisacáridos (43% frente al 82% a 2 serotipos neumocócicos por lo menos) y al neoantígeno KLH (34% frente al 80%) cuando se administraron al menos 6 meses después de Rituximab I.V. Si fuera preciso utilizar vacunas elaboradas con virus no vivos durante el tratamiento con Rituximab I.V., su aplicación debería finalizar al menos 4 semanas antes de empezar el siguiente ciclo de Rituximab I.V.

En la experiencia global del tratamiento repetido con Rituximab I.V. a lo largo de un año en pacientes con AR, la proporción de pacientes con títulos positivos de anticuerpos contra *S. pneumoniae*, los virus de la gripe, las paperas, la rubéola, la varicela y el toxoide tetánico fueron generalmente similares a las proporciones iniciales.

Pacientes con AR sin tratamiento previo con metotrexato

No se recomienda administrar Rituximab I.V. a pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento con metotrexato (MTX), ya que no se ha establecido que exista un balance favorable de beneficios y riesgos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre el efecto de Rituximab sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas, si bien la actividad farmacológica y los eventos adversos notificados hasta ahora no indican que sea probable tal efecto.

Reacciones adversas:

Ensayos clínicos

Experiencia obtenida en ensayos clínicos de hematooncología

Formulación intravenosa

En las tablas siguientes se resume la frecuencia de reacciones adversas (RA) notificadas en los estudios clínicos con Rituximab I.V. en monoterapia o en asociación con quimioterapia. Estas RA se produjeron en estudios con un solo grupo o con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia en al menos uno de los principales estudios clínicos aleatorizados. Las RA se han categorizado en las tablas de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los estudios clínicos principales. Las RA se enumeran, dentro de cada grupo de frecuencia, por orden decreciente de gravedad. 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 $< 1/100$).

Rituximab I.V. en monoterapia y en la terapia de mantenimiento

Las RA de la tabla siguiente se basan en los datos de estudios con un solo grupo que incluyeron a 356 pacientes con linfoma de bajo grado o folicular que recibieron semanalmente Rituximab en monoterapia como tratamiento o retratamiento del LNH. La tabla también contiene RA basadas en datos de 671 pacientes con linfoma folicular que recibieron Rituximab como terapia de mantenimiento durante un periodo de hasta 2 años tras la respuesta al tratamiento de inducción inicial con CHOP, R-CHOP, R-CVP o R-FCM. Las RA se notificaron hasta 12 meses después de la monoterapia y hasta 1 mes después de la terapia de mantenimiento con Rituximab I.V.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1 Resumen de las RA notificadas en pacientes con linfoma de bajo grado o linfoma folicular que habían recibido Rituximab I.V. en monoterapia (n = 356) o como terapia de mantenimiento (n = 671) en estudios clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente (≥10%)	Frecuente (≥1% - <10%)	Poco frecuente (≥ 0,1% - <1%)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas, infecciones víricas	Septicemia, neumonía*, infección febril*, herpes zóster*, infección respiratoria*, infecciones micóticas, infecciones de causa desconocida	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia, leucopenia	Anemia, trombocitopenia	Trastornos de la coagulación, anemia aplásica transitoria, anemia hemolítica, linfadenopatía
Trastornos del sistema inmunitario	Angioedema	Hipersensibilidad	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hiperglucemia, disminución del peso, edema periférico, edema facial, LDH elevada, hipocalcemia	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso		Parestesias, hipoestesia, agitación, insomnio, vasodilatación, mareos, ansiedad	Disgeusia
Trastornos oculares		Trastorno de la lagrimación. Conjuntivitis	
Trastornos del oído y del laberinto		Acufenos, otalgia	
Trastornos cardíacos		Infarto de miocardio*, arritmia, fibrilación auricular*, taquicardia, trastorno cardíaco*	Insuficiencia ventricular izquierda, taquicardia supraventricular*, taquicardia ventricular*, angina de pecho*, isquemia miocárdica*, bradicardia
Trastornos vasculares		Hipertensión arterial, hipotensión ortostática, hipotensión arterial	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Broncoespasmo, enfermedad respiratoria, dolor torácico, disnea, tos, rinitis	Asma, bronquiolitis obliterante, trastorno pulmonar, hipoxia
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, diarrea, dolor abdominal, disfagia, estomatitis, estreñimiento, dispepsia, anorexia, irritación de garganta	Distensión abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito, exantema	Urticaria, alopecia*, sudación, sudores nocturnos	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Hipertonía, mialgias, artralgia, dolor de espalda, dolor de cuello, dolor	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre, escalofríos, astenia, cefalea	Dolor tumoral, rubefacción, malestar general, síndrome seudogripal	Dolor en el lugar de infusión
Exploraciones complementarias	Disminución de la concentración de IgG		

La frecuencia de cada término se basó en reacciones de todos los grados (de leve a grave), salvo los términos marcados con *, en los que el recuento se basó solo en las reacciones graves (grado ≥ 3 según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer (NCI)). Solo se indica la frecuencia más alta observada en los estudios.

Rituximab I.V. en combinación con quimioterapia en el LNH y la LLC

Las RA enumeradas en la tabla 2 se basan en los datos del grupo de Rituximab I.V. obtenidos en ensayos clínicos comparativos que se produjeron además de las observadas en la monoterapia y la terapia de mantenimiento o con una frecuencia mayor: de 202 pacientes con linfoma difuso de linfocitos B grandes (LDLBG) tratados con R-CHOP, así como de 234 y 162 pacientes con linfoma folicular tratados con R-CHOP o R-CVP, respectivamente, y de 397 pacientes con LLC sin tratamiento previo y 274 con LLC recidivante o resistente al tratamiento que recibieron Rituximab I.V. en combinación con fludarabina y ciclofosfamida (R-FC).

Tabla 2 Resumen de las RA graves notificadas en pacientes tratados con R-CHOP contra el LDLBG (n = 202), R-CHOP contra el linfoma folicular (n = 234), R-CVP contra el linfoma folicular (n = 162) o R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo (n = 397) o LLC recidivante o resistente al tratamiento (n = 274)

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente ($\geq 10\%$)	Frecuente ($\geq 1\% - <10\%$)
Infecciones e infestaciones	Bronquitis	Bronquitis aguda, sinusitis hepatitis B*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia+, neutropenia febril, trombocitopenia	Pancitopenia, granulocitopenia

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Trastorno cutáneo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, tiritona

*Incluye la reactivación y las infecciones primarias: la frecuencia se basa en un régimen de R-FC en la LLC recidivante o resistente al tratamiento.

El cálculo de la frecuencia se basó únicamente en las reacciones graves, definidas en ensayos clínicos como de grado ≥ 3 según los criterios comunes de toxicidad del NCI.

Solo se indica la frecuencia más alta observada en cualquiera de los ensayos.

+Insaturación prolongada o retardada de la neutropenia después de concluir un ciclo de R-FC en pacientes con LLC sin tratamiento previo o con LLC recidivante o resistente al tratamiento.

Los términos siguientes se han notificado como eventos adversos, aunque con una incidencia similar (diferencia entre los grupos $< 2\%$) o menor en los grupos de Rituximab I.V. que en los grupos de referencia: hematotoxicidad, infección neutropénica, infección urinaria, choque séptico, sobreinfección pulmonar, infección de un implante, septicemia estafilocócica, infección pulmonar, rinorrea, edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, trastorno sensitivo, trombosis venosa, mucositis (sin especificar), síndrome seudogripal, edema de las extremidades inferiores, fracción de eyección anormal, pirexia, deterioro de la salud física general, caída, fracaso multiorgánico, trombosis venosa profunda de las extremidades, hemocultivo positivo, control inadecuado de la diabetes mellitus.

El perfil de seguridad de Rituximab I.V. en combinación con otras quimioterapias (por ejemplo, MCP, CHVP-IFN) es comparable al descrito para la combinación de Rituximab y CVP, CHOP o FC en poblaciones equivalentes.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas graves

Formulación intravenosa

Reacciones relacionadas con la administración:

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

En más del 50% de los pacientes de los ensayos clínicos se notificaron signos y síntomas indicativos de reacciones relacionadas con la infusión, que se observaron predominantemente durante la primera infusión. En asociación con la infusión de Rituximab I.V. se han dado casos de hipotensión arterial, fiebre, escalofríos moderados e intensos, urticaria, broncoespasmo, sensación de hinchazón de la lengua o la garganta (angioedema), náuseas, fatiga, cefalea, prurito, disnea, rinitis, vómitos, rubefacción y dolor en el lugar de la enfermedad, como parte de un complejo sintomático relacionado con la infusión. También se han observado algunos rasgos de síndrome de lisis tumoral.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Se han observado reacciones graves relacionadas con la infusión hasta en el 12% de todos los pacientes en el primer ciclo de tratamiento con Rituximab en combinación con quimioterapia. La incidencia de síntomas relacionados con la infusión disminuyó sustancialmente en las infusiones ulteriores, y en el octavo ciclo fue $< 1\%$. Se han descrito otras reacciones, como dispepsia, exantema, hipertensión arterial, taquicardia y ciertos rasgos del síndrome de lisis tumoral. También se han notificado casos aislados de infarto de miocardio, fibrilación auricular, edema pulmonar y trombocitopenia aguda reversible.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formulación intravenosa

Tratamiento de combinación con una infusión 90 minutos (R-CVP en el LNH folicular; R-CHOP en el LDLBG)

En un estudio realizado para caracterizar la seguridad de las infusiones de 90 minutos de Rituximab I.V. en pacientes que toleraron bien la primera infusión convencional de Rituximab I.V., la incidencia de RRI de grado 3-4 el día de la infusión de Rituximab I.V. de 90 minutos del ciclo 2 o el día siguiente fue del 1,1% en los 363 pacientes evaluables (IC 95%: 0,3-2,8%). La incidencia de RRI de grado 3 y 4 en cualquier ciclo (ciclos 2-8) con la infusión de 90 minutos fue del 2,8% (IC 95%: 1,3-5,0%). No se observaron RRI agudas mortales.

Infecciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Rituximab I.V. indujo la depleción de los linfocitos B en el 70-80% de los pacientes, pero se asoció a una disminución de las inmunoglobulinas séricas sólo en una minoría de pacientes. El 30,3% de 356 pacientes presentaron infecciones bacterianas, micóticas y de causa desconocida, independientemente de la evaluación causal. En el 3,9% de los pacientes se registraron eventos infecciosos graves (de grado 3 o 4).

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Durante el tratamiento con Rituximab I.V. se observó una mayor frecuencia de infecciones en general, incluidas las infecciones de grado 3 y 4. No se observó toxicidad acumulada en lo que respecta a las infecciones notificadas durante el periodo de mantenimiento de 2 años.

Los datos de los ensayos clínicos incluyeron casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva mortal, en pacientes con LNH, que tuvieron lugar después de la progresión de la enfermedad y el retratamiento.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

No se ha observado un aumento de la frecuencia de infecciones o infestaciones. Las infecciones más frecuentes fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, que se registraron en el 12,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 16,4% de los que recibieron CVP. Se notificaron infecciones graves en el 4,3% de los pacientes tratados con R-CVP y en el 4,4% de los que recibieron CVP. No se notificó ninguna infección potencialmente mortal en este estudio.

En el estudio de R-CHOP, la incidencia global de infecciones de grado 2-4 fue del 45,5% en el grupo de R-CHOP y del 42,3% en el grupo de CHOP. Las infecciones micóticas de grado 2-4 fueron más frecuentes en el grupo de R-CHOP (4,5% frente al 2,6% en el grupo de CHOP); esta diferencia se debió a una mayor incidencia de candidiasis localizadas durante el periodo de tratamiento. La incidencia de herpes zóster de grado 2-4 fue también mayor en el grupo de R-CHOP (4,5%) que en el grupo de CHOP (1,5%). La proporción de pacientes con infecciones o neutropenia febril de grado 2-4 fue del 55,4% en el grupo de R-CHOP y del 51,5% en el grupo de CHOP.

En los pacientes con LLC, la incidencia de hepatitis B de grado 3 y 4 (reactivación e infección primaria) fue del 2% en el grupo de R-FC y del 0% en el grupo de FC.

Eventos hemáticos

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se notificaron casos de neutropenia grave (grado 3-4) en el 4,2% de los pacientes; de anemia grave, en el 1,1%, y de trombocitopenia grave, en el 1,7%.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años En comparación con el grupo de observación, en el grupo de Rituximab I.V. se encontró una mayor incidencia de leucopenia de grado 3 y 4 (2% y 5%, respectivamente) y de neutropenia de grado 3 y 4 (4% y 10%, respectivamente). La incidencia de trombocitopenia de grado 3 y 4 fue baja (1% en el grupo de observación y <1% en el grupo de Rituximab I.V.). En aproximadamente la mitad de los pacientes con datos sobre la recuperación de los linfocitos B después del tratamiento de inducción con Rituximab I.V. transcurrieron 12 o más meses hasta que se normalizaron las cifras de linfocitos B.

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el tratamiento en los estudios de Rituximab I.V. en asociación con quimioterapia, se registró generalmente mayor incidencia de leucopenia de grado 3-4 (R-CHOP 88% frente a CHOP 79%; R-FC 23% frente a FC 12%) y de neutropenia (R-CVP 24% frente a CVP 14%; R-CHOP 97% frente a CHOP 88%; R-FC 30% frente a FC 19% en pacientes con LLC no tratada previamente) que con la quimioterapia sola. Ahora bien, la mayor incidencia de neutropenia en los pacientes tratados con Rituximab y quimioterapia no se asoció a una incidencia más alta de infecciones e infestaciones en comparación con los que recibieron sólo quimioterapia. En estudios de la LLC no tratada previamente y la LLC recidivante o resistente al tratamiento se ha observado que en algunos casos la neutropenia fue prolongada o se manifestó tardíamente después del tratamiento en el grupo de Rituximab I.V. más FC.

No se observaron diferencias importantes entre los grupos por lo que respecta a la anemia o la trombocitopenia de grado 3 y 4. En el estudio sobre el tratamiento de primera línea de la LLC, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 4% de los pacientes tratados con R-FC frente al 7% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 7% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 10% en el grupo de FC. En el estudio de la LLC recidivante o resistente al tratamiento, se notificaron casos de anemia de grado 3 y 4 en el 12% de los pacientes tratados con R-FC frente al 13% de los que recibieron FC, y trombocitopenia de grado 3 y 4 en el 11% de los pacientes del grupo de R-FC frente al 9% en el grupo de FC.

Eventos cardiovasculares

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Se registraron eventos cardiovasculares en el 18,8% de los pacientes durante el periodo de tratamiento. Los más frecuentes fueron la hipotensión y la hipertensión arterial. Se notificaron casos de arritmia de grado 3 y 4 (incluidas la taquicardia ventricular y la supraventricular) y angina de pecho de grado 3 y 4 durante una infusión de Rituximab I.V.

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

La incidencia de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue comparable en los dos grupos de tratamiento. Se registraron eventos cardíacos como eventos adversos graves en <1% de los pacientes del grupo de observación y en el 3% de los pacientes tratados con Rituximab I.V.: fibrilación auricular (1%), infarto de miocardio (1%), insuficiencia ventricular izquierda (<1%), isquemia miocárdica (<1%).

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

En el estudio de R-CHOP, la incidencia de arritmias cardíacas de grado 3 y 4 —sobre todo arritmias supraventriculares del tipo de la taquicardia y el aleteo auricular o la fibrilación auricular— fue mayor en el grupo de R-CHOP (6,9% de los pacientes) que en el grupo de CHOP (1,5% de los pacientes). Todas estas arritmias se presentaron en el contexto de una infusión de Rituximab I.V. o se asociaron a factores predisponentes, como fiebre, infección, infarto agudo de miocardio o enfermedades respiratorias o cardiovasculares preexistentes. No se observaron diferencias entre los grupos de R-CHOP y CHOP en la incidencia de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



otros eventos cardíacos de grado 3 y 4, como insuficiencia cardíaca, miocardiopatía o manifestaciones de arteriopatía coronaria.

En la LLC, la incidencia global de trastornos cardíacos de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 3%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 4%; FC: 4%).

Concentraciones de IgG

Terapia de mantenimiento (LNH) hasta 2 años

Después del tratamiento de inducción, la mediana de las cifras de IgG estaba por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN) (<7 g/l) tanto en el grupo de observación como en el grupo de Rituximab I.V. En el grupo de observación, la mediana de las cifras de IgG aumentó después hasta valores por encima del LIN; en cambio, durante el tratamiento con Rituximab I.V. se mantuvo constante. La proporción de pacientes con concentraciones de IgG por debajo del LIN fue de aproximadamente el 60% en el grupo de Rituximab I.V. durante todo el periodo de tratamiento de 2 años, mientras que en el grupo de observación disminuyó (36% al cabo de 2 años).

Eventos nerviosos

Tratamiento de combinación (R-CVP en el LNH; R-CHOP en el LDLBG, R-FC en la LLC)

Durante el periodo de tratamiento, el 2% de los pacientes del grupo de R-CHOP, todos ellos con factores de riesgo cardiovascular, sufrieron accidentes cerebrovasculares tromboembólicos en el primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia de otros episodios tromboembólicos. En cambio, el 1,5% de los pacientes del grupo de CHOP sufrieron episodios cerebrovasculares, todos ellos durante el periodo de seguimiento.

En la LLC, la incidencia global de trastornos del sistema nervioso de grado 3 y 4 fue baja tanto en el estudio del tratamiento de primera línea (R-FC: 4%; FC: 4%) como en el estudio de pacientes con LLC recidivante o resistente al tratamiento (R-FC: 3%; FC: 3%).

Subpoblaciones

Monoterapia: tratamiento durante 4 semanas

Pacientes ancianos (≥65 años):

La incidencia de RA de cualquier grado y de RA de grado 3-4 fue similar en los ancianos (≥65 años) y en pacientes más jóvenes (88,3% frente al 92,0% para las RA de cualquier grado y 16,0% frente al 18,1% para las RA de grado 3 y 4).

Tratamiento de combinación

Pacientes ancianos (≥65 años):

En los pacientes con LLC no tratada anteriormente o con LLC recidivante o resistente al tratamiento, la incidencia de eventos adversos de la sangre y el sistema linfático de grado 3 y 4 fue mayor en los ancianos (65 años) que en pacientes más jóvenes.

Pacientes con gran masa tumoral:

La incidencia de RA de grado 3 y 4 fue mayor en los pacientes con gran masa tumoral que en los pacientes sin una gran masa tumoral (25,6% frente al 15,4%). En cambio, la incidencia de RA de cualquier tipo fue similar en ambos grupos (92,3% en los pacientes con gran masa tumoral y 89,2% en los pacientes sin gran masa tumoral).

Retratamiento con monoterapia:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El porcentaje de pacientes que notificaron RA de cualquier grado o RA de grado 3 y 4 después del retratamiento con más ciclos de Rituximab fue similar al descrito tras la exposición inicial (95,0% frente al 89,7% para las RA de cualquier grado y 13,3% frente al 14,8% para las RA de grado 3 y 4).

Experiencia en los ensayos clínicos en la artritis reumatoide

Formulación intravenosa

A continuación, se resume el perfil de seguridad de Rituximab I.V. en el tratamiento de pacientes con AR de moderada a grave. En la población total expuesta, más de 3.000 pacientes recibieron como mínimo un ciclo de tratamiento y se sometieron a seguimiento durante periodos que oscilaron entre 6 meses y más de 5 años, lo que equivale a una exposición global de 7.198 años-paciente; aproximadamente 2.300 pacientes recibieron dos o más ciclos de tratamiento durante el periodo de seguimiento.

Las RA enumeradas en la tabla 3 se basan en los datos de los periodos comparativos con placebo de cuatro ensayos clínicos multicéntricos de la AR. Las poblaciones de pacientes que recibieron Rituximab I.V. difirieron entre los diversos estudios: desde pacientes con AR activa precoz que no habían recibido tratamiento con metotrexato (MTX), pasando por pacientes con una respuesta inadecuada al MTX (MTX-RI), hasta pacientes con respuesta inadecuada a inhibidores del TNF (TNF-RI).

Se administraron 2 veces 1.000 mg o 2 veces 500 mg de Rituximab I.V., con una diferencia de 2 semanas, además de metotrexato (10-25 mg/semana) (v. 2.2 Posología y forma de administración en la Artritis reumatoide). En la tabla 3 se enumeran las RA con una incidencia $\geq 2\%$, con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia, y se presentan independientemente de la dosis. Las frecuencias de la tabla 3 y la nota al pie correspondiente se definen 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 3 Resumen de las RA notificadas en pacientes con artritis reumatoide en el periodo de control de los ensayos clínicos

Clase de órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente
Infecciones e infestaciones	Infección de las vías respiratorias altas, infección urinaria	Bronquitis, sinusitis, gastroenteritis
Trastornos del sistema inmunitario/Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones relacionadas con la infusión	Reacciones relacionadas con la infusión*, hipertensión arterial, náuseas, exantema, pirexia, prurito, urticaria, irritación de garganta, sofocos, hipotensión arterial, rinitis, escalofríos intensos, taquicardia, fatiga, dolor bucofaríngeo, edema periférico, eritema.
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercolesterolemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Parestesias, migraña, mareos, ciática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos		Depresión, ansiedad
Trastornos gastrointestinales		Dispepsia, diarrea, reflujo gastroesofágico, úlcera bucal, dolor en la región superior del abdomen
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Artralgia y dolor musculoesquelético, artrosis, bursitis.

† Esta tabla incluye todos los eventos con una diferencia de incidencia $\geq 2\%$ en el grupo de Rituximab en comparación con el placebo.

*Además, entre los eventos médicamente significativos notificados como infrecuentes asociados a RRI se encuentran los siguientes: edema generalizado, broncoespasmo, sibilancias, edema laríngeo, edema angioneurótico, prurito generalizado, anafilaxia, reacción anafilactoide.

En la población total expuesta, el perfil de seguridad estaba en consonancia con el observado en el periodo comparativo de los ensayos clínicos, sin que se identificaran nuevas RA.

Múltiples ciclos:

Múltiples ciclos de tratamiento se asociaron a un perfil de RA similar al observado después de la primera exposición. El perfil de seguridad mejoró en los ciclos posteriores debido al descenso de las RRI, las reagudizaciones de la AR y las infecciones, todas ellas más frecuentes en los 6 primeros meses de tratamiento.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos en la AR, las RA más frecuentes tras la administración de Rituximab I.V. fueron las RRI. De los 3.095 pacientes tratados con Rituximab I.V., 1.077 (35%) presentaron al menos una RRI. La inmensa mayoría de las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. En los estudios clínicos, $<1\%$ (14 de 3.095) de los pacientes con AR que habían recibido una infusión de Rituximab I.V., en cualquier dosis, sufrieron una RRI grave. No hubo ninguna RRI de grado 4 según los criterios NCI-CTC ni ningún fallecimiento por RRI en los estudios clínicos. La proporción de eventos de grado 3 según los criterios NCI-CTC y de RRI que implicaron la retirada disminuyó en cada ciclo, y fue raro que se produjeran del ciclo 3 en adelante.

En 720 de 3.095 (23%) pacientes se observaron signos o síntomas indicativos de RRI (es decir, náuseas, prurito, fiebre, urticaria o exantema, escalofríos moderados e intensos, pirexia, estornudos, edema angioneurótico, irritación de garganta, tos y broncoespasmo, con o sin hipotensión o hipertensión asociadas) tras la primera infusión de la primera exposición a Rituximab I.V. La premedicación con glucocorticoides por vía I.V. redujo significativamente la incidencia y la gravedad de estos eventos.

En un estudio diseñado para evaluar la seguridad de una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración en pacientes con AR, los pacientes con AR activa moderada o grave que no sufrieron ninguna RRI grave durante la primera infusión del estudio o las 24 horas siguientes a la misma podían recibir una infusión de Rituximab I.V. de 120 minutos de duración. Se excluyó de la participación en el estudio a los pacientes que anteriormente hubieran padecido alguna RRI grave relacionada con la infusión de un tratamiento biológico para la AR. La incidencia, los tipos y la gravedad de las RRI estaban en consonancia con los observados históricamente. No se observaron RRI graves.

Infecciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tasa global de infección fue de aproximadamente 97 por 100 años-paciente en los pacientes tratados con Rituximab I.V. Las infecciones fueron de leves a moderadas predominantemente, y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue de aproximadamente 4 por 100 años-paciente; algunas de ellas fueron mortales. Además de las RA que se presentan en la tabla 3, entre los eventos clínicamente graves también se encuentra la neumonía, con una frecuencia del 1,9%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de tumores malignos tras la exposición a Rituximab I.V. en los estudios clínicos en la AR (0,8 por 100 años-paciente) está dentro del intervalo esperado para una población comparable en edad y sexo.

Experiencia en ensayos clínicos en vasculitis asociada a ANCA.

Formulación intravenosa

En el estudio clínico de la VAA, 99 pacientes fueron tratados con Rituximab I.V. (375 mg/m², 1 vez por semana durante 4 semanas) y glucocorticoides.

Todas las RA enumeradas en la tabla 4 fueron eventos adversos con una incidencia $\geq 10\%$ en el grupo tratado con Rituximab I.V. Las RA de la tabla 4 fueron muy frecuentes (frecuencia $\geq 1/10$).

Tabla 4 Incidencia de RA muy frecuentes ($\geq 10\%$) en pacientes con VAA tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico hasta el mes 6*

Reacciones Adversas	Rituximab n=99	Ciclofosfamida n=98
Infecciones e infestaciones		
Infecciones*	61 (61,6%)	46 (46,9%)
Trastornos gastrointestinales		
Nauseas	18 (18,2%)	20 (20,4%)
Diarrea	17 (17,2%)	12 (12,2%)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	17 (17,2%)	19 (19,4%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Espasmos musculares	17 (17,2%)	15(15,3%)
Artralgias	13 (13,1%)	9 (9,2%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia	16 (16,2%)	20 (20,4%)
Leucopenia	10 (10,1%)	26 (26,5%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Edema periférico	16 (16,2%)	6 (6,1%)
Fatiga	13 (13,1%)	21 (21,4%)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos psiquiátricos		
Insomnio	14 (14,1%)	12 (12,2%)
Exploraciones complementarias		
ALT elevada	13 (13,1%)	15 (15,3%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	13(13,1%)	11 (11,2%)
Epistaxis	11 (11,1%)	6 (6,1%)
Disnea	10 (10,1%)	11 (11,2%)
Trastornos vasculares		
Hipertensión arterial	12 (12,1%)	5 (5,1%)
Trastornos del sistema inmunitario		
Reacciones relacionadas con la infusión ^b	12 (12,1%)	11 (11,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Exantema	10 (10,1%)	17 (17,3%)

*El diseño del estudio permita el cambio de tratamiento o tratamiento según el criterio del médico, y 13 pacientes de cada grupo recibieron un segundo tratamiento durante el periodo de estudio de 6 meses.

^a Las infecciones más frecuentes en el grupo del rituximab fueron las infecciones de las vías respiratorias altas, las infecciones urinarias y el herpes zoster.

^b Los términos notificados más frecuentemente en el grupo del rituximab fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor.

Información adicional sobre determinadas reacciones adversas

Reacciones relacionadas con la infusión:

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) en el estudio clínico de la GPA y la PAM se definieron como cualquier evento adverso que tuviera lugar, en la población de análisis de la seguridad, en un plazo de 24 horas desde el inicio de una infusión y al que los investigadores consideraran relacionado con la infusión. Se trató con Rituximab I.V. a 99 pacientes; el 12% sufrieron al menos una RRI. Todas las RRI fueron de grado 1-2 según los criterios NCI-CTC. Las RRI más frecuentes fueron el síndrome de liberación de citocinas, la rubefacción, la irritación de garganta y el temblor. Rituximab I.V. se administró en combinación con glucocorticoides I.V., que quizá hayan reducido la incidencia y la gravedad de estos eventos.

Infecciones:

En los 99 pacientes tratados con Rituximab I.V., la tasa global de infección fue aproximadamente de 210 por 100 años-paciente (IC 95%: 173-256). Las infecciones fueron predominantemente leves o moderadas y consistieron en la mayoría de los casos en infecciones de las vías respiratorias altas, herpes zóster e infecciones urinarias. La tasa de infecciones graves fue aproximadamente de 25 por 100 años-paciente. La infección grave notificada con mayor frecuencia en el grupo de Rituximab fue la neumonía, con una frecuencia del 4%.

Neoplasias malignas:

La incidencia de neoplasias malignas en los pacientes tratados con Rituximab I.V. en el estudio clínico fue de 2,05 por 100 años-paciente. Considerando los índices de incidencia

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



estandarizados, esta tasa de neoplasias malignas parece ser similar a las notificadas anteriormente en poblaciones con GPA y PAM.

Alteraciones analíticas

Formulación intravenosa

Pacientes con artritis reumatoide

En pacientes con AR tratados con Rituximab I.V. se ha observado hipogammaglobulinemia (IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad). Tras la disminución de la IgG o la IgM, no aumentó la tasa de infecciones en general o de infecciones graves.

Los episodios de neutropenia asociados al tratamiento con Rituximab I.V., la mayoría de los cuales fueron transitorios y de intensidad leve o moderada, se observaron en ensayos clínicos en pacientes con AR después del primer ciclo de tratamiento. La neutropenia puede presentarse varios meses después de la administración de Rituximab I.V.

En los periodos comparativos con placebo de los ensayos clínicos, el 0,94% (13/1.382) de los pacientes tratados con Rituximab I.V. y el 0,27% (2/731) de los que recibieron el placebo desarrollaron neutropenia grave (grado 3 o 4). En estos estudios, las tasas de neutropenia grave fueron, respectivamente, de 1,06 y 0,53 por 100 años-paciente después del primer ciclo de tratamiento, y de 0,97 y 0,88 por 100 años-paciente después de múltiples ciclos, respectivamente. Así pues, la neutropenia puede considerarse una RA del primer ciclo exclusivamente. El momento de instauración de la neutropenia fue variable. En los ensayos clínicos, la neutropenia no se asoció a un aumento observado de las infecciones graves, y la mayoría de los pacientes siguieron recibiendo nuevos ciclos de Rituximab I.V. después de los episodios de neutropenia.

Pacientes con vasculitis asociada a ANCA

Se ha observado hipogammaglobulinemia (IgA, IgG o IgM por debajo del límite inferior de la normalidad) en pacientes con GPA o PAM tratados con Rituximab I.V. Al cabo de 6 meses, el 27%, 58% y 51% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. con valores iniciales normales de inmunoglobulinas presentaban cifras bajas de IgA, IgG e IgM, respectivamente, en comparación con el 25%, 50% y 46% en el grupo de la ciclofosfamida. En los pacientes con cifras bajas de IgA, IgG o IgM no aumentó la tasa de infecciones en general ni de infecciones graves.

En el estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con tratamiento activo, con doble enmascaramiento (doble ciego) de la ausencia de inferioridad del rituximab en la GPA y la PAM, el 24% de los pacientes del grupo del Rituximab I.V. (ciclo único) y el 23% de los pacientes del grupo de la ciclofosfamida desarrollaron neutropenia de grado 3 o superior según los criterios NCI-CTC.

En los pacientes tratados con Rituximab I.V., la neutropenia no se asoció a un incremento observado de las infecciones graves. No se ha estudiado en ensayos clínicos el efecto de ciclos múltiples de Rituximab I.V. en el desarrollo de neutropenia en pacientes con GPA y PAM.

Interacciones:

Los datos sobre posibles interacciones farmacológicas con Rituximab de los que se dispone actualmente son limitados.

En los pacientes con LLC, la coadministración con Rituximab I.V. no pareció tener ningún efecto en la farmacocinética de la fludarabina o la ciclofosfamida; por otro lado, no se observó ningún efecto de la fludarabina ni la ciclofosfamida en la farmacocinética de Rituximab.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La coadministración de metotrexato no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de Rituximab I.V. en los pacientes con AR.

Los pacientes con anticuerpos humanos antimurinos (HAMA) o anticuerpos humanos antiquméricos (HACA) pueden sufrir reacciones alérgicas o de hipersensibilidad si reciben otros anticuerpos monoclonales diagnósticos o terapéuticos.

En el programa de estudios clínicos de la AR, 373 pacientes tratados con Rituximab recibieron tratamiento ulterior con otros FAME; 240 de ellos recibieron un FAME biológico. En estos pacientes, la tasa de infecciones graves durante el tratamiento con Rituximab I.V. (antes recibir un FAME biológico) fue de 6,1 por 100 años-paciente, frente a 4,9 por 100 años-paciente después del tratamiento con el FAME biológico.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Es importante comprobar las etiquetas del producto para asegurarse de que se administra al paciente la formulación y la dosis farmacéutica correctas, tal como se haya recetado.

Rituximab debe administrarse siempre en un entorno con un equipo completo de reanimación inmediatamente disponible y bajo la estrecha vigilancia de un profesional sanitario experimentado.

Antes de cada administración de Rituximab, se premedicará siempre al paciente con un analgésico/antipirético (por ejemplo: paracetamol [acetaminofeno]) y un antihistamínico (por ejemplo: difenhidramina).

También se planteará la premedicación con glucocorticoides, sobre todo si Rituximab no se administra en combinación con una quimioterapia que contenga corticoesteroides.

Ajustes posológicos durante el tratamiento:

No se recomienda reducir la dosis de Rituximab. Cuando Rituximab se administra en combinación con quimioterapia, se debe reducir la dosis habitual de los quimioterápicos.

Formulación intravenosa

La formulación I.V. de Rituximab no debe administrarse por vía S.C.

Las soluciones para infusión preparadas no deben administrarse en inyección I.V. lenta o rápida.

Velocidad de infusión de la formulación intravenosa

Primera infusión intravenosa:

La velocidad de infusión inicial recomendada es de 50 mg/h; después de los 30 minutos iniciales, la velocidad puede aumentarse a razón de 50 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 4,25 horas.

Infusiones intravenosas posteriores:

Las infusiones posteriores de Rituximab I.V. pueden iniciarse a una velocidad de 100 mg/h y aumentarse a razón de 100 mg/h cada 30 minutos hasta una velocidad máxima de 400 mg/h. Esta velocidad corresponde a un periodo de administración total de 3,25 horas.

Dosis habitual

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Formulación intravenosa

Tratamiento inicial:

Monoterapia por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. como monoterapia en pacientes adultos es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

a) Tratamiento de combinación por vía intravenosa

La dosis recomendada de Rituximab I.V. (R I.V.) en combinación con cualquier quimioterapia es de 375 mg/m² de superficie corporal por ciclo, durante un total de:

8 ciclos de R I.V. CVP (21 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. MCP (28 días/ciclo);

8 ciclos de R I.V. (21 días/ciclo); 6 ciclos si se logra una remisión completa al cabo de 4 ciclos;

6 ciclos de R I.V. CHVP-interferón (21 días/ciclo).

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea > 5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Retratamiento después de la recidiva:

Los pacientes que hayan respondido inicialmente a Rituximab I.V. pueden recibir Rituximab I.V. en una dosis de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Terapia de mantenimiento:

Los pacientes que no han sido tratados previamente pueden recibir, tras la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal 1 vez cada 2 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (12 infusiones en total).

Los pacientes con enfermedad recidivante o resistente al tratamiento pueden recibir, después de la respuesta al tratamiento de inducción, terapia de mantenimiento con Rituximab I.V. en dosis de 375 mg/m² de superficie corporal una vez cada 3 meses hasta la progresión de la enfermedad o durante un periodo máximo de 2 años (8 infusiones en total).

Linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes

Formulación intravenosa

En pacientes con linfoma no hodgkiniano difuso de linfocitos B grandes, Rituximab I.V. debe usarse en combinación con el régimen de quimioterapia CHOP (ciclofosfamida,

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



doxorubicina, prednisona y vincristina). La dosis recomendada de Rituximab I.V. es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrada el día 1 de cada ciclo de quimioterapia durante 8 ciclos, después de la administración I.V. del componente glucocorticoide de CHOP.

Infusiones intravenosas posteriores alternativas de 90 minutos:

Los pacientes que no sufran ningún evento adverso de grado 3 o 4 relacionado con la infusión en el ciclo 1 pueden recibir una infusión alternativa de 90 minutos en el ciclo 2. La infusión alternativa puede iniciarse a una velocidad de administración del 20% de la dosis total en los 30 primeros minutos y el 80% restante en los 60 minutos siguientes, con un tiempo de infusión total de 90 minutos. Los pacientes que toleren los 90 primeros minutos de la infusión de Rituximab I.V. (ciclo 2) pueden seguir recibiendo las infusiones posteriores de Rituximab I.V. de 90 minutos durante el resto del régimen de tratamiento (hasta el ciclo 6 o el ciclo 8). Los pacientes que padezcan una enfermedad cardiovascular clínicamente significativa o cuya cifra de linfocitos circulantes sea >5.000/mm³ antes del ciclo 2 no deben recibir la infusión de 90 minutos.

Leucemia linfocítica crónica

Formulaciones intravenosas

A fin de aminorar el riesgo de síndrome de lisis tumoral en los pacientes con LLC, se recomienda la profilaxis con una hidratación adecuada y la administración de uricostáticos, que comenzará 48 horas antes de iniciar el tratamiento. En los pacientes con LLC cuya cifra de linfocitos sea >25 x10⁹/l, se recomienda administrar prednisona o prednisolona, en dosis de 100 mg I.V., poco antes de la administración de Rituximab, para reducir la incidencia y la gravedad de las reacciones agudas a la infusión y el síndrome de liberación de citocinas.

Artritis reumatoide (AR):

Se administrará premedicación con glucocorticoides para reducir la frecuencia y la gravedad de las reacciones relacionadas con la infusión. Los pacientes deben recibir 100 mg de metilprednisolona por vía I.V., cuya administración concluirá 30 minutos antes de cada infusión de Rituximab I.V.

Un ciclo de Rituximab I.V. consta de 2 infusiones I.V. de 1.000 mg. La dosis recomendada de Rituximab es de 1.000 mg en infusión I.V., seguida, 2 semanas más tarde, por la segunda infusión I.V. de 1.000 mg.

La necesidad de administrar más ciclos se evaluará 24 semanas después del ciclo anterior; el retratamiento se administrará considerando la enfermedad residual o si la actividad de la enfermedad vuelve a un nivel superior a un DAS28-ESR de 2,6 (tratamiento hasta la remisión). Los pacientes pueden recibir ciclos adicionales no antes de que hayan transcurrido 16 semanas desde el ciclo anterior.

Infusiones alternativas posteriores de 120 minutos con la concentración de 4 mg/ml en un volumen de 250 ml:

Si en la infusión anterior administrada según la pauta original los pacientes no sufrieron ninguna reacción adversa grave relacionada con la infusión, se puede administrar la infusión durante 120 minutos en las infusiones posteriores. Se comienza a una velocidad de 250 mg/h durante los 30 primeros minutos y se continúa con 600 mg/h en los 90 minutos siguientes. Si la infusión de 120 minutos se tolera, puede usarse la misma velocidad de infusión alternativa de 120 minutos en las infusiones y los ciclos posteriores.

A los pacientes con una enfermedad cardiovascular clínicamente importante, incluidas las arritmias o reacciones a la infusión previas graves a cualquier biomedicamento o Rituximab, no se les debe administrar la infusión de 120 minutos.

Vasculitis asociada a ANCA (VAA)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis recomendada de Rituximab I.V. para el tratamiento de la VAA es de 375 mg/m² de superficie corporal, administrados en infusión I.V. 1 vez por semana durante 4 semanas.

Se recomienda administrar metilprednisolona en dosis de 1.000 mg I.V. al día durante 1-3 días, en combinación con Rituximab I.V., a fin de tratar los síntomas de vasculitis grave; a continuación, se administrará prednisona oral, en dosis de 1 mg/kg/día (no se deben superar los 80 mg/día, y se reducirá progresivamente la dosis tan pronto como sea posible desde el punto de vista clínico), durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo.

Se recomienda la profilaxis de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en pacientes con VAA durante el tratamiento con Rituximab I.V. y después del mismo, según proceda.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021002283 emitido mediante Acta No. 20 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.2.1, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923
- Información para prescribir Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923
- Información para Pacientes Versión 1, allegado mediante radicado No. 20201129923

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicações y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.5. BEXSERO SUSPENSIÓN INYECTABLE- VACUNA MENINGOCÓCICA MULTICOMPONENTE DEL GRUPO B (RECOMBINANTE, ADSORBIDA)

Expediente : 20211243
Radicado : 20211187424
Fecha : 15/09/2021
Interesado : Glaxosmithkline Colombia S.A.

Composición:

Una dosis (0.5 mL) contiene:

Proteína recombinante de fusión NHBA de *Neisseria meningitidis* del grupo B: 50 µg
Proteína recombinante NaDa de *Neisseria meningitidis* del grupo B: 50 µg
Proteína recombinante de fusión fHbp de *Neisseria meningitidis* del grupo B: 50 µg
Vesículas de la membrana externa (OMV) de *Neisseria meningitidis* grupo B cepa NZ98/254 medidas como la cantidad total de proteína que contiene el PorA P1.4: 25 µg

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Bexsero está indicado para la inmunización activa de individuos a partir de 2 meses de edad frente a la enfermedad meningocócica invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B. El uso de esta vacuna debe seguir las recomendaciones oficiales.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección "Formulación y potencia" y "excipientes".

Precauciones y advertencias:

Al igual que con otras vacunas, la administración de Bexsero debe posponerse en sujetos que padecen una enfermedad febril aguda grave. No obstante, la presencia de una infección menor, como un resfriado, no debería resultar en el aplazamiento de la vacunación.

La vacuna no debe inyectarse por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico y la supervisión adecuados siempre deben estar disponibles en caso de un evento anafiláctico después de la administración de la vacuna.

Las reacciones relacionadas con la ansiedad, incluidas las reacciones vasovagales (síncope), la hiperventilación o las reacciones relacionadas con el estrés pueden ocurrir en asociación con la vacunación como una respuesta psicógena a la aguja de inyección. Es importante que existan procedimientos para evitar lesiones por desmayos.

Como ocurre con cualquier vacuna, es posible que la vacunación con Bexsero no proteja a todos los receptores de la vacuna.

No se espera que Bexsero proporcione protección contra todas las cepas circulantes meningococo del grupo B.

Como ocurre con muchas vacunas, los profesionales sanitarios deben saber que puede producirse un aumento de la temperatura después de la vacunación de bebés y niños (menores de 2 años). La administración profiláctica de antipiréticos en el momento y poco después de la vacunación puede reducir la incidencia y la intensidad de las reacciones febriles posteriores a la vacunación. La medicación antipirética debe iniciarse de acuerdo con las pautas locales en bebés y niños (menores de 2 años).

Los individuos con una respuesta inmune disminuida, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, desordenes genéticos u otras causas, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa.

Los datos de inmunogenicidad están disponibles en personas con deficiencias del complemento, asplenia o disfunción esplénica (consulte "Inmunogenicidad").

Las personas que reciben un tratamiento que inhibe la activación del complemento terminal (por ejemplo, eculizumab) siguen teniendo un mayor riesgo de enfermedad invasiva causada por *Neisseria meningitidis* grupo B incluso después de la vacunación con Bexsero.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido la seguridad y eficacia de Bexsero en personas mayores de 50 años. Hay datos limitados en pacientes con enfermedades crónicas.

Se debe considerar el riesgo potencial de apnea y la necesidad de monitorización respiratoria durante 48-72 h cuando se administra la serie de inmunización primaria a lactantes muy prematuros (nacidos \leq 28 semanas de gestación) y en particular a aquellos con antecedentes de inmadurez respiratoria. Como el beneficio de la vacunación es alto en este grupo de lactantes, la vacunación no debe suspenderse ni retrasarse.

Individuos sensibles al látex:

Aunque no se detecta látex de caucho natural en la tapa de la punta de la jeringa, no se ha establecido el uso seguro de Bexsero en personas sensibles al látex.

La kanamicina se usa en los primeros procesos de fabricación y se elimina durante las últimas etapas de fabricación. Si está presente, los niveles de kanamicina en la vacuna final son menos de 0.01 microgramos por dosis. No se ha establecido el uso seguro de Bexsero en personas sensibles a la kanamicina.

Reacciones adversas:

Datos de ensayos clínicos

La seguridad de Bexsero se evaluó en 13 estudios, incluidos 9 ensayos clínicos controlados aleatorios con 7802 sujetos (a partir de los 2 meses de edad) que recibieron al menos una dosis de Bexsero y en un estudio posterior en 974 adultos jóvenes. Entre los sujetos que recibieron Bexsero, 5849 eran lactantes y niños (menores de 2 años), 250 eran niños (de 2 a 10 años) y 2677 eran adolescentes y adultos. De los sujetos que recibieron la serie primaria infantil de Bexsero, 3285 recibieron una dosis de refuerzo en el segundo año de vida. Además, se han evaluado los datos de 988 infantes y niños (menores de 2 años) y 801 niños (de 2 a 10 años) expuestos a Bexsero en estudios posteriores.

En lactantes y niños (menores de 2 años), las reacciones adversas sistémicas y en el lugar más comunes observadas en los ensayos clínicos fueron dolor a la palpación y eritema en el lugar de la inyección, fiebre e irritabilidad.

En estudios clínicos en lactantes vacunados a los 2, 4 y 6 meses de edad, entre el 69% y el 79% de los sujetos notificaron fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$) cuando se administró Bexsero de forma concomitante con vacunas de rutina (que contienen los siguientes antígenos: neumocócica 7)-valente conjugado, difteria, tétanos, tos ferina acelular, hepatitis B, poliomielitis inactivada y Haemophilus influenzae tipo b) en comparación con 44% a 59% de los sujetos que recibieron las vacunas de rutina solas. También se informaron tasas más altas de uso de antipiréticos para los bebés vacunados con Bexsero y vacunas de rutina.

Cuando se administró Bexsero solo, la frecuencia de fiebre fue similar a la asociada con las vacunas infantiles de rutina que se administraron durante los ensayos clínicos. Cuando se presentaba fiebre, generalmente seguía un patrón predecible, y la mayoría se resolvía al día siguiente de la vacunación.

En adolescentes y adultos, las reacciones adversas locales y sistémicas más frecuentes observadas fueron dolor en el lugar de la inyección, malestar y dolor de cabeza.

No se observó ningún aumento en la incidencia o la gravedad de las reacciones adversas con las dosis posteriores de la serie de vacunación.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas (después de la inmunización primaria o la dosis de recuerdo) que se consideran al menos relacionadas con la vacunación se han categorizado por 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 $< 1/100$

Raras $\geq 1 / 10.000$ a $< 1/1000$

Muy raro $< 1/10000$

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Lactantes y niños (hasta 10 años)

Trastornos del metabolismo y la nutrición.

Muy frecuentes: trastornos alimentarios.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: somnolencia, llanto inusual, dolor de cabeza.

Poco frecuentes: convulsiones (incluidas convulsiones febriles).

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: palidez (raro después de la dosis de recuerdo).

Raras: síndrome de Kawasaki

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: diarrea, vómitos (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo).

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: erupción cutánea (niños de 12 a 23 meses) (poco frecuentes después de la dosis de recuerdo).

Frecuentes: erupción cutánea (lactantes y niños de 2 a 10 años)

Poco frecuentes: eccema.

Raras: urticaria

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: artralgia.

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: fiebre ($\geq 38^\circ \text{C}$), dolor a la palpación en el lugar de la inyección (incluido dolor intenso en el lugar de la inyección definido como llanto cuando se mueve la extremidad de la inyección), y eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, irritabilidad

Poco frecuentes: fiebre ($\geq 40^\circ \text{C}$)

Adolescentes (a partir de 11 años) y adultos

Trastornos del sistema nervioso

muy frecuentes: dolor de cabeza

Trastornos gastro-intestinales

muy frecuentes: náuseas

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: mialgia, artralgia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Muy frecuentes: dolor en el lugar de la inyección (incluido dolor intenso en el lugar de la inyección definido como incapacidad para realizar la actividad diaria normal), hinchazón en el lugar de la inyección, induración en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, malestar.

Información post-comercialización

Además de los informes en los ensayos clínicos, a continuación, se enumeran los informes voluntarios mundiales de reacciones adversas recibidas para Bexsero desde su introducción en el mercado. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar su frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático.

Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas).

Trastornos del sistema nervioso

Episodio hipotónico-hiporrespuesta, síncope o respuestas vasovagales a la inyección

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Erupción (adolescentes a partir de 11 años y adultos)

Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración

Fiebre (adolescentes a partir de 11 años y adultos), reacciones en el lugar de la inyección (incluyendo hinchazón extensa de la extremidad vacunada, ampollas en o alrededor del lugar de la inyección y nódulos en el lugar que pueden persistir durante más de un mes).

Interacciones:

Usar con otras vacunas

Bexsero puede administrarse concomitantemente con cualquiera de los siguientes antígenos vacunales, ya sea como vacunas monovalentes o combinadas: difteria, tétanos, tos ferina acelular, Haemophilus influenzae tipo b, poliomielitis inactivada, hepatitis B, conjugado neumocócico heptavalente, sarampión, paperas, rubéola, varicela, y conjugado de los grupos meningocócicos A, C, W, Y, CRM conjugada (Menveo).

Los estudios clínicos demostraron que las respuestas inmunitarias de las vacunas de rutina coadministradas no se vieron afectadas por la administración concomitante de Bexsero. Se observaron resultados inconsistentes en los estudios para las respuestas al poliovirus inactivado tipo 2 y al conjugado neumocócico de serotipo 6B, pero estos datos no sugieren una interferencia clínicamente significativa.

Los perfiles de seguridad de las vacunas coadministradas no se vieron afectados por la administración concomitante de Bexsero, con la excepción de la aparición más frecuente de fiebre, sensibilidad en el lugar de la inyección, cambios en los hábitos alimentarios e irritabilidad.

El uso profiláctico de acetaminofén reduce la incidencia y la gravedad de la fiebre sin afectar la inmunogenicidad de Bexsero ni de las vacunas de rutina. No se ha estudiado el efecto de otros antipiréticos distintos del paracetamol sobre la respuesta inmunitaria.

No se ha estudiado la administración concomitante de Bexsero con vacunas distintas de las mencionadas anteriormente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha estudiado la administración de vacunas que contienen tos ferina de células completas concomitantemente con Bexsero y, por lo tanto, no se recomienda.

Cuando se administra concomitantemente con otras vacunas, Bexsero debe administrarse en lugares de inyección separados (ver “Método de administración”).

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Edad de la primera dosis	Inmunización primaria	Intervalos entre las dosis primarias	Dosis de refuerzo
Lactantes, 2 meses a 5 meses. ^a	Tres dosis, cada una de 0,5 ml.	No menor a 1 mes.	Sí, una dosis en el Segundo año de vida con un intervalo de al menos 6 meses entre la serie primaria y el refuerzo
	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 2 meses.	
Lactantes 6 meses a 11 meses.	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 2 meses.	Sí, una dosis en el segundo año de vida con un intervalo de al menos 2 meses entre la serie primaria y la dosis de refuerzo. ^b
Niños 12 meses a 23 meses.	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 2 meses.	Sí, una dosis con un intervalo de 12 a 23 meses entre la primo vacunación y la dosis de refuerzo. ^b
Niños, 2 años a 10 años. Adolescentes (de 11 años de edad y adultos*).	Dos dosis cada una de 0,5 ml.	No menor a 1 mes.	Basados en las recomendaciones oficiales, se debe considerar un booster en individuos con riesgo continuo de exposición a la enfermedad meningocócica. ^b

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 1, allegado mediante radicado No. 20201008331

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.6. BEVAX 25 MG/ML

Expediente : 20211398
Radicado : 20211188786
Fecha : 17/09/2021
Interesado : Exeltis S. A.S.

Composición:
Cada ml contiene 25 mg de Bevacizumab.

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para perfusión

Indicaciones:

Está indicado, asociado a la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente:

- Bevac agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irresecable.
- Bevac en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón ALFA-2A (INF).

Bevac en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante ("front line") de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario estadio III con citoreducción subóptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Bevac en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico.

Contraindicaciones:

Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en el inserto
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO) o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Embarazo

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

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

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

El tratamiento con bevacizumab puede elevar el riesgo de perforación gastrointestinal y de la vesícula biliar. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben bevacizumab para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fistulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fistulas gastrointestinalesvaginales).

Fístulas no gastrointestinales:

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes con fístula traqueoesofágica (TE) o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de bevacizumab en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con bevacizumab.

Complicaciones en la cicatrización

Bevacizumab puede afectar negativamente el proceso de cicatrización de heridas. El tratamiento con bevacizumab no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con bevacizumab, este debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de bevacizumab debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con bevacizumab; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fistulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de bevacizumab y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con bevacizumab se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con bevacizumab. No hay datos sobre el efecto de bevacizumab en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con bevacizumab.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antihipertensivo estándar ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con bevacizumab debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con bevacizumab signos y síntomas compatibles con el SERP, un raro trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas (entre otros): convulsiones, cefalea, estado mental alterado, deterioro visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SERP requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética (RM). En pacientes con SERP se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de bevacizumab. Se desconocen los efectos toxicológicos de reiniciar la administración de bevacizumab en los pacientes que hayan experimentado antes el SERP.

Proteinuria

En los estudios clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) fue poco frecuente en los pacientes tratados con bevacizumab. En caso de proteinuria de grado 4, la administración de bevacizumab debe suspenderse definitivamente.

Tromboembolismo arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales (accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio) fue superior en los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola.

Bevacizumab se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial. Los pacientes tratados con bevacizumab + quimioterapia que tengan más de 65 años o antecedentes de tromboembolia arterial corren un mayor riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben bevacizumab. El tratamiento de tales pacientes con bevacizumab exige precaución

Tromboembolismo venoso

Los pacientes tratados con bevacizumab pueden correr el riesgo de sufrir un episodio de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben bevacizumab como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos tromboembólicos venosos: se suspenderá la administración de bevacizumab en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Si esta es de grado 3, se los vigilará estrechamente.

Hemorragia

En los pacientes tratados con bevacizumab el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de bevacizumab en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con bevacizumab a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC), por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de bevacizumab en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de bevacizumab en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, coagulopatía adquirida o en tratamiento anticoagulante con dosis plenas de una tromboembolia anterior al inicio del tratamiento con bevacizumab, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos.

Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufren una trombosis venosa durante el tratamiento con bevacizumab sea mayor el riesgo de hemorragia de grado 3 o superior si reciben dosis plenas de warfarina y bevacizumab simultáneamente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con bevacizumab pueden correr un riesgo de hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con historia reciente de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir bevacizumab

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía del VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Bevacizumab, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas iban desde descenso asintomático de la fracción de eyección ventricular izquierda a ICC sintomática, con necesidad de tratamiento u hospitalización. La administración de bevacizumab a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente, o ICC preexistente exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC. En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente no se elevó la incidencia de ICC de todos los grados en el grupo de antraciclina + bevacizumab en comparación con los que habían recibido antraciclinas solamente.

Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, episodios de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia e infecciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos fallecimientos) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos + bevacizumab en comparación con la quimioterapia sola

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión/de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe retirar la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No se considera necesaria la premedicación sistemática.

Infecciones oculares graves tras la preparación de la solución para uso intravítreo no aprobado:

Se han descrito casos individuales y series de graves acontecimientos oculares adversos (endofalmitis infecciosa y otros trastornos oculares inflamatorios inclusive) tras el uso intravítreo no aprobado de bevacizumab preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Uso intravítreo

La formulación de Bevax no se ha desarrollado para uso intravítreo.

Efectos sistémicos tras uso intravítreo

Tras un tratamiento anti-VEGF intravítreo se ha demostrado una reducción de la concentración del VEGF circulante. Se han notificado reacciones adversas sistémicas, incluyendo hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales, después de la administración intravítrea de inhibidores del VEGF.

Osteonecrosis del maxilar (ONM)

Se han notificado casos de ONM en pacientes oncológicos tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales habían recibido tratamiento previo o concomitante con bisfosfonatos intravenosos, para los que la ONM es un riesgo identificado. Se debe proceder con precaución cuando se administran simultánea o secuencialmente Bevax y bisfosfonatos por vía intravenosa.

Los procedimientos dentales invasivos también están identificados como un factor de riesgo. Antes de comenzar el tratamiento con Bevax se debe considerar llevar a cabo un examen dental y una apropiada odontología preventiva. En aquellos pacientes que hayan recibido previamente o que estén recibiendo bisfosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar los procedimientos dentales invasivos, siempre que sea posible.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

Bevacizumab puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento con bevacizumab de mujeres con capacidad de procrear deben analizarse con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Excipientes

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad global de bevacizumab está basado en los datos de más de 5.700 pacientes con varios tipos de cáncer, tratados en su mayoría con bevacizumab en combinación con quimioterapia en ensayos clínicos.

Las reacciones adversas más graves fueron:

- Perforaciones gastrointestinales
- Hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis, más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico
- Tromboembolismo arterial

En los ensayos clínicos, las reacciones adversas observadas globalmente con mayor frecuencia en pacientes tratados con bevacizumab fueron hipertensión, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Los análisis de los datos de seguridad clínica sugieren que la incidencia de hipertensión y proteinuria durante el tratamiento con bevacizumab probablemente sea dosis-dependiente.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas enumeradas en esta sección se clasifican por frecuencia en las siguientes categorías: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las tablas 1 y 2 enumeran las reacciones adversas asociadas con el uso de bevacizumab en combinación con diferentes regímenes de quimioterapia en múltiples indicaciones, según la clasificación de órganos del sistema MedDRA.

La Tabla 1 muestra reacciones adversas clasificadas por frecuencia. Se determinó que estas tenían una relación causal con bevacizumab a través de:

- incidencias relativas observadas entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico (al menos con una diferencia del 10 % con respecto al grupo de control en las reacciones NCI-CTCAE de grado 1-5 o al menos con una diferencia del 2 % en las reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5),
- estudios de seguridad post-autorización,
- la notificación espontánea,
- los estudios epidemiológicos/no intervencionales u observacionales,
- o a través de la evaluación de notificaciones de casos individuales.

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con al menos una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves.

En ambas tablas 1 y 2 se incluyen las reacciones adversas posteriores a la comercialización, según corresponda. La información detallada sobre estas reacciones posteriores a la comercialización se muestra en la Tabla 3.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas se incluyen en la categoría de frecuencia apropiada en las tablas que están a continuación según la incidencia más alta observada en cualquier indicación. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunas de las reacciones adversas son reacciones observadas frecuentemente con la quimioterapia; no obstante, bevacizumab puede exacerbar estas reacciones cuando se combina con agentes quimioterápicos. Los ejemplos incluyen el síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar con doxorubicina liposomal pegilada o capecitabina, neuropatía sensorial periférica con paclitaxel u oxaliplatino, alteraciones de las uñas o alopecia con paclitaxel y paroniquia con erlotinib.

Tabla 1. Reacciones adversas clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Absceso ^{b,d} , Celulitis, Infección, Infección en el tracto urinario		Fascitis necrosante ^a		



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^b , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión a,b,d				
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia, Hipomagnesemia, Hiponatremia	Deshidratación				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^b , Disartria, Cefalea, Disgeusia	Accidente cerebrovascular, Sincope, Somnolencia		Síndrome de encefalopatía posterior reversible a,b,d	Encefalopatía hipertensiva ^a	
Trastornos oculares	Trastorno ocular, Lagrimeo aumentado					
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardiaca congestiva ^{b,d} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{b,d} , Tromboembolismo (venoso) ^{b,d}	Tromboembolismo (arterial) ^{b,d} , Hemorragia ^{b,d} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía renal trombótica a,b, Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea, Rinitis, Epistaxis, Tos	Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{b,d} , Embolia pulmonar, Hipoxia, Disfonía ^a				Hipertensión pulmonar ^a , Perforación del tabique nasal ^a
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, Estomatitis, Estreñimiento, Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación gastrointestinal ^{b,d} , Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fístulas rectovaginales ^{d,e} , Trastorno gastrointestinal, Proctalgia				Úlcera gastrointestinal ^a

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{a,b}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{b,d} , Dermatitis exfoliativa, Piel seca, Decoloración de la piel	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Mialgia	Fístula ^{b,d} , Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis de la mandíbula ^{a,b} , Osteonecrosis no mandibular ^{a,f}
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria ^{b,d}					
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Insuficiencia ovárica ^{b,c,d}	Dolor pélvico				
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,b}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga, Fiebre, Dolor, Inflamación de la mucosa	Letargia				
Exploraciones complementarias	Pérdida de peso					

Cuando en los ensayos clínicos se observaron reacciones adversas en todos los grados y de grado 3-5, se ha notificado la frecuencia más alta observada en los pacientes. Los datos no están ajustados para los diferentes tiempos de tratamiento.

a Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

b Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

c Basado en un subestudio del NSABP C-08 con 295 pacientes.

d Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

e Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes en la categoría de fístula GI-vaginal.

f Observado solo en población pediátrica.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2: Reacciones adversas graves clasificadas por frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones		Sepsis, Celulitis, Absceso ^{a,b} , Infección, Infección en el tracto urinario				Fascitis necrosante ^c
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril, Leucopenia, Neutropenia ^a , Trombocitopenia	Anemia, Linfopenia				
Trastornos del sistema inmunológico						Hipersensibilidad, reacciones a la perfusión ^{a,b,c}
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Deshidratación, Hiponatremia				
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica ^a	Accidente cerebrovascular, Síncope, Somnolencia, Cefalea				Síndrome de encefalopatía posterior reversible ^{a,b,c} , Encefalopatía hipertensiva ^c
Trastornos cardiacos		Insuficiencia cardíaca congestiva ^{a,b} , Taquicardia supraventricular				
Trastornos vasculares	Hipertensión ^{a,b}	Tromboembolismo arterial ^{a,b} , Hemorragia ^{a,b} , Tromboembolismo (venosa) ^{a,b} , Trombosis venosa profunda				Microangiopatía trombótica renal ^{b,c} , Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia pulmonar/ Hemoptisis ^{a,b} , Embolia pulmonar, Epistaxis, Disnea, Hipoxia				Hipertensión pulmonar ^c , Perforación del tabique nasal ^c

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Vómitos, Dolor abdominal	Perforación intestinal, Íleo, Obstrucción intestinal, Fistulas recto-vaginales ^{c,d} , Trastorno gastrointestinal, Estomatitis, Proctalgia				Perforación gastrointestinal ^{a,b} , Úlcera gastrointestinal ^c , Hemorragia rectal
Trastornos hepatobiliares						Perforación de la vesícula biliar ^{b,c}
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Complicaciones en la cicatrización de heridas ^{a,b} , Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar				
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Fístula ^{a,b} , Mialgia, Artralgia, Debilidad muscular, Dolor de espalda				Osteonecrosis mandibular ^{b,c}
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria ^{a,b}				
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico				Insuficiencia ovárica ^{a,b}
Trastornos congénitos, familiares y genéticos						Anomalías fetales ^{a,c}
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia, Fatiga	Dolor, Letargia, Inflamación de la mucosa				

La Tabla 2 muestra la frecuencia de reacciones adversas graves. Las reacciones graves se definen como reacciones adversas con una diferencia del 2 % en comparación con el grupo de control en los estudios clínicos para reacciones NCI-CTCAE de grado 3-5.

La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas que son consideradas por el TAC como clínicamente significativas o graves. Estas reacciones adversas clínicamente significativas se notificaron en los ensayos clínicos, pero las reacciones de grado 3-5 no cumplieron el umbral de al menos un 2 % de diferencia en comparación con el grupo de control. La Tabla 2 también incluye las reacciones adversas clínicamente significativas que se observaron solo posteriormente a la comercialización; por lo tanto, se desconoce la frecuencia y el grado de NCI-CTCAE. Estas reacciones clínicamente significativas, por tanto, han sido incluidas en la Tabla 2 en la columna titulada “Frecuencia no conocida”.

a Los términos representan un grupo de acontecimientos adversos que describen un concepto médico en lugar de una sola afección o términos preferentes del MedDRA (Diccionario Médico para Actividades Regulatorias). Este conjunto de términos médicos puede implicar la misma fisiopatología subyacente (p. ej., las reacciones tromboembólicas arteriales incluyen accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, accidente isquémico transitorio y otras reacciones tromboembólicas arteriales).

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



b Para obtener información adicional, consulte más adelante en la sección “Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas”.

c Para obtener información adicional, consulte la Tabla 3 “Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización”.

d Las fístulas recto-vaginales son las fístulas más frecuentes dentro de la categoría de fístula Glvaginal.

Descripción de reacciones adversas graves seleccionadas

Perforaciones gastrointestinales (GI) y fístulas

Se ha asociado el uso de bevacizumab con casos graves de perforación gastrointestinal. En los ensayos clínicos se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales con una incidencia de menos del 1 % en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico, hasta un 1,3 % en pacientes con cáncer de mama metastásico, hasta un 2 % en pacientes con cáncer de células renales metastásico o en pacientes con cáncer de ovario, y hasta un 2,7 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (incluyendo fístula gastrointestinal y absceso). Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificaron perforaciones GI (todos los grados) en el 3,2 % de los pacientes; todos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa.

Hubo diferencia en el tipo y gravedad de aparición de estos acontecimientos, comprendiendo desde la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace mortal. Algunos casos ya presentaban inflamación intrabdominal subyacente como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.

Se notificó un desenlace mortal en aproximadamente un tercio de los casos graves de perforaciones gastrointestinales, los cuales representan entre el 0,2 %-1 % de todos los pacientes tratados con bevacizumab.

En ensayos clínicos con bevacizumab se han notificado fístulas gastrointestinales (todos los grados) con una incidencia de hasta el 2 % en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de ovario, aunque también se notificaron con menos frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

Fístulas GI-vaginales en el estudio GOG-0240

En un ensayo con pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, la incidencia de fístulas GI-vaginales fue del 8,3 % en pacientes tratados con bevacizumab y del 0,9% en pacientes de control; todos ellos tenían antecedentes de radioterapia pélvica previa. La frecuencia de fístulas Glvaginales en el grupo tratado con bevacizumab + quimioterapia fue mayor en pacientes con recurrencia de la enfermedad dentro del campo previamente irradiado (16,7 %) comparado con pacientes sin radiación previa y/o sin recurrencia dentro del campo previamente irradiado (3,6 %). Las frecuencias correspondientes en el grupo de control que recibió únicamente quimioterapia fueron del 1,1 % frente al 0,8 % respectivamente. Los pacientes que desarrollen fístulas GI-vaginales pueden tener también obstrucciones intestinales y requerir intervención quirúrgica, así como ostomía derivativa.

Fístulas no-GI

El uso de bevacizumab se ha asociado con casos graves de fístulas, incluyendo reacciones con desenlace mortal.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Del ensayo clínico (GOG-240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se notificó que el 1,8% de los pacientes tratados con bevacizumab y el 1,4% de las pacientes del grupo de control habían tenido fístulas no gastrointestinales vaginales, vesicales o del tracto genital femenino.

En varias indicaciones se observaron casos poco frecuentes ($\geq 0,1$ % a < 1 %) de fístulas que implican a otras partes del organismo diferentes del tracto gastrointestinal (p. ej. fístulas broncopleurales y biliares). También se han notificado fístulas durante la experiencia poscomercialización.

Las reacciones se notificaron en distintos momentos del tratamiento, desde la primera semana hasta pasado el primer año desde el inicio del tratamiento con bevacizumab, produciéndose la mayoría de las reacciones dentro de los primeros 6 meses de tratamiento.

Cicatrización de heridas

Debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía mayor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar el tratamiento con bevacizumab no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria ni se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas. Se observó que, si los pacientes estaban siendo tratados con bevacizumab en el momento de la cirugía, presentaban un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o complicaciones en la cicatrización de heridas en los 60 días siguientes a la cirugía mayor. La incidencia osciló entre el 10 % (4/40) y el 20 % (3/15).

Se han notificado complicaciones graves en la cicatrización de heridas, incluyendo complicación de una anastomosis, algunas de las cuales con resultado de muerte.

En los ensayos de cáncer de mama localmente recidivante y metastásico se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,1 % de los pacientes tratados con bevacizumab comparado con hasta un 0,9 % de los pacientes en los grupos control (NCI-CTCAE v.3).

En ensayos clínicos de cáncer de ovario, se observaron complicaciones en la cicatrización de heridas de grado 3-5 hasta en un 1,8 % de las pacientes del grupo de bevacizumab frente al 0,1 % del grupo de control (NCI-CTCAE v.3).

Hipertensión

En los ensayos clínicos, a excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (todos los grados) fue de hasta un 42,1 % en los grupos que incluyeron bevacizumab comparado con hasta el 14 % en los grupos control. La incidencia general de hipertensión de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes que recibían bevacizumab osciló entre el 0,4 % y el 17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se produjo en hasta un 1,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab y quimioterapia en comparación con hasta el 0,2 % de los pacientes tratados con la misma quimioterapia sola.

En el estudio JO25567, se observaron todos los grados de hipertensión en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. La hipertensión de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



grado 3 se produjo en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No hubo acontecimientos de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y antagonistas del calcio. Rara vez fue necesaria la interrupción del tratamiento con bevacizumab o la hospitalización.

Se han notificado casos muy raros de encefalopatía hipertensiva, algunos de los cuales fueron mortales.

No hubo una correlación entre el riesgo de hipertensión asociado al bevacizumab y las características iniciales, la enfermedad subyacente o el tratamiento concomitante de los pacientes.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior

Se han notificado casos raros de pacientes tratados con bevacizumab que desarrollan signos y síntomas consistentes con el Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior (SERP), un caso raro de trastorno neurológico. Su manifestación puede incluir convulsiones, cefalea, estado mental alterado, alteraciones visuales o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. Las características clínicas del SERP son, a menudo, inespecíficas y, por lo tanto, el diagnóstico de SERP requiere confirmación mediante técnicas de imagen cerebral, preferiblemente resonancia magnética (RM).

En pacientes que desarrollan SERP, se recomienda un reconocimiento temprano de los síntomas, con un tratamiento oportuno de los síntomas específicos, incluyendo control de la hipertensión (si está asociado con hipertensión grave no controlada), además de interrumpir el tratamiento con bevacizumab. Los síntomas normalmente se resuelven o mejoran en los días posteriores a la interrupción del tratamiento, aunque algunos pacientes han experimentado secuelas neurológicas. No se conoce la seguridad de la reanudación del tratamiento con bevacizumab en pacientes que hayan experimentado previamente el SERP.

En los ensayos clínicos, se han notificado 8 casos de SERP. Dos de los ocho casos no tuvieron confirmación radiológica por RM.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, se ha notificado proteinuria en un intervalo del 0,7 % hasta el 54,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab.

La gravedad de la proteinuria varió desde proteinuria clínicamente asintomática, transitoria o indicios hasta síndrome nefrótico, siendo la gran mayoría de los casos proteinuria de grado 1 (NCI.CTCAE v.3). Se registró proteinuria de grado 3 hasta en un 10,9 % de los pacientes tratados. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados. Se recomienda hacer pruebas de proteinuria antes de comenzar el tratamiento con Bevacizumab. En la mayoría de los ensayos clínicos donde los niveles de proteína en la orina fueron ≥ 2 g/24 h, el tratamiento con bevacizumab fue suspendido hasta la recuperación de niveles < 2 g/24 h.

Hemorragia

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones hemorrágicas de grado 3-5 según los NCI-CTCAE v.3, osciló desde 0,4 % hasta 6,9 % en los pacientes tratados con bevacizumab, comparado con hasta un 4,5 % de los pacientes en el grupo de quimioterapia control.

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado reacciones hemorrágicas de grado 3-5 en hasta el 8,3% de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparado con hasta el 4,6 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Las reacciones hemorrágicas observadas en los ensayos clínicos fueron en su mayoría hemorragias asociadas al tumor (ver más adelante) y hemorragias mucocutáneas menores (p. ej., epistaxis).

Hemorragias asociadas al tumor

La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva se ha observado principalmente en ensayos con pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Los posibles factores de riesgo incluyen histología de células escamosas, tratamiento con fármacos antirreumáticos/antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con bevacizumab, historial médico previo de aterosclerosis, localización del tumor central y cavitación de tumores antes o durante el tratamiento. Las únicas variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia fueron el tratamiento con bevacizumab y la histología de células escamosas. Los pacientes con CPNM con un tipo histológico diagnosticado de células escamosas o con histología de tipo celular mixto con predominio de células escamosas se excluyeron de los ensayos de fase III posteriores, mientras que los pacientes con histología tumoral desconocida sí se incluyeron.

En pacientes con CPNM, excluidos los que tenían una histología con predominio de células escamosas, se observaron reacciones de todos los grados con una frecuencia de hasta el 9,3 % en pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se han observado reacciones de grado 3-5 en hasta el 2,3 % de los pacientes tratados con bevacizumab más quimioterapia en comparación con <1 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola (NCI-CTCAE, v.3). La hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o masiva puede presentarse de forma repentina, y hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En pacientes con cáncer colorrectal se han notificado hemorragias gastrointestinales, incluyendo hemorragia rectal y melena, y se evaluaron como hemorragias asociadas al tumor.

También se observaron casos raros de hemorragias asociadas al tumor en otros tipos y localizaciones tumorales, incluyendo casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC.

No se evaluó de manera prospectiva en los ensayos clínicos aleatorizados la incidencia de hemorragia en el SNC en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el SNC que recibieron bevacizumab.

En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 ensayos aleatorizados finalizados en pacientes con distintos tipos de tumores, 3 pacientes de 91 (3,3 %) con metástasis cerebrales experimentaron hemorragia del SNC (todas de grado 4) cuando fueron tratados con bevacizumab, en comparación con 1 caso (grado 5) de 96 pacientes (1 %) cuando no fueron tratados con bevacizumab.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En dos ensayos posteriores en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (que incluyeron alrededor de 800 pacientes), cuando se realizó el análisis de seguridad provisional se notificó un caso de grado 2 de hemorragia en el SNC (1,2 %) en los 83 pacientes tratados con bevacizumab (NCI-CTCAE v.3).

Durante todos los ensayos clínicos, se observó hemorragia mucocutánea hasta en un 50 % de los pacientes tratados con bevacizumab. Lo más frecuente fueron casos de epistaxis de grado 1 según los NCI-CTCAE v.3 que duraron menos de 5 minutos, se resolvieron sin necesidad de tratamiento médico y no requirieron ningún cambio en el régimen de tratamiento con bevacizumab. Los datos clínicos de seguridad sugieren que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (p. ej. epistaxis) puede ser dependiente de la dosis.

Asimismo, con menor frecuencia se produjeron reacciones hemorrágicas mucocutáneas menores en otras localizaciones, tales como hemorragia gingival o hemorragia vaginal.

Tromboembolismo

Tromboembolismo arterial

En los pacientes tratados con bevacizumab en todas las indicaciones, se observó un aumento en la incidencia de reacciones tromboembólicas arteriales, incluyendo accidentes cerebrovasculares, infartos de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otras reacciones tromboembólicas arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de las reacciones tromboembólicas arteriales fue de hasta un 3,8 % en los grupos que incluyeron bevacizumab en comparación con hasta un 2,1 % en los grupos de quimioterapia control. Se notificó desenlace mortal en el 0,8 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en comparación con el 0,5 % de los pacientes que recibieron quimioterapia sola. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluyendo accidentes isquémicos transitorios) en hasta el 2,7 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con el 0,5 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola. Se notificó infarto de miocardio en hasta el 1,4 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, en comparación con hasta el 0,7 % de los pacientes tratados con quimioterapia sola.

En un ensayo clínico que evalúa bevacizumab en combinación con 5-fluoracilo/ácido folínico, AVF2192g, se incluyeron pacientes con cáncer colorrectal metastásico que no eran candidatos para el tratamiento con irinotecán. En este ensayo se observaron reacciones tromboembólicas arteriales en el 11 % de los pacientes (11/100) en comparación con el 5,8 % (6/104) en el grupo de quimioterapia control.

Tromboembolismo venoso

La incidencia de reacciones tromboembólicas venosas en los ensayos clínicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia comparado con aquellos que recibieron sólo la quimioterapia control. Las reacciones tromboembólicas venosas incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis.

En los ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de reacciones de tromboembolia venosa osciló del 2,8 % al 17,3 % entre los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 3,2 % al 15,6 % en los grupos control.

Se han notificado reacciones tromboembólicas venosas de grado 3-5 (NCI-CTCAE v.3) en hasta un 7,8 % de los pacientes tratados con quimioterapia + bevacizumab en comparación



con hasta un 4,9 % en pacientes tratados con quimioterapia sola (en todas las indicaciones, excluyendo cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico).

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado acontecimientos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en hasta el 15,6 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y cisplatino comparado con hasta el 7,0 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y cisplatino.

Los pacientes que han sufrido una reacción tromboembólica venosa pueden tener un riesgo mayor de recurrencia con bevacizumab en combinación con quimioterapia que con quimioterapia sola.

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

En los ensayos clínicos con bevacizumab, se observó insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones de cáncer estudiadas hasta la fecha, aunque tuvo lugar predominantemente en pacientes con cáncer de mama metastásico. En cuatro ensayos de fase III en pacientes con cáncer de mama metastásico (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) se notificó ICC de grado 3 o superior (NCI-CTCAE v.3) en hasta el 3,5 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con quimioterapia, comparado con hasta un 0,9 % en los grupos control. En los pacientes del ensayo AVF3694g que recibieron antraciclinas de forma concomitante con bevacizumab, las incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos control y con bevacizumab fueron similares a las de otros ensayos en cáncer de mama metastásico: 2,9 % en el grupo de antraciclina + bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina + placebo. Además, en el ensayo AVF3694g las incidencias de ICC de cualquier grado fueron similares entre el grupo de antraciclina + bevacizumab (6,2 %) y el de antraciclina + placebo (6,0 %).

Tras el tratamiento clínico apropiado, se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda en la mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC durante los ensayos en CMm.

En la mayoría de los ensayos clínicos con bevacizumab, se excluyeron pacientes con ICC preexistente de grado II-IV de la NYHA (New York Heart Association); por lo tanto, no se dispone de información relacionada con el riesgo de ICC en esta población.

La exposición previa a antraciclinas y/o la radiación previa en la pared torácica puede ser un posible factor de riesgo para el desarrollo de ICC.

En un ensayo clínico de pacientes con linfoma difuso de células B grandes, se observó un incremento de la incidencia de ICC cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m². Este ensayo clínico de fase III comparó rituximab/ ciclofosfamida/ doxorubicina/ vincristina/ prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con R-CHOP sin bevacizumab.

Mientras que la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente para el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP con bevacizumab. Estos resultados sugieren que se debería considerar una observación clínica estrecha con evaluaciones cardiológicas apropiadas en aquellos pacientes expuestos a dosis de doxorubicina acumuladas mayores de 300 mg/m² cuando se combine con bevacizumab.

Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En algunos ensayos clínicos, se notificaron reacciones anafilácticas y de tipo anafilactoide con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones en algunos ensayos clínicos de bevacizumab es frecuente (hasta el 5 % de los pacientes tratados con bevacizumab).

Infecciones

Del ensayo clínico (GOG-0240) en pacientes con cáncer de cérvix persistente, recurrente o metastásico, se han notificado infecciones de grado 3-5 en hasta el 24 % de las pacientes tratadas con bevacizumab en combinación con paclitaxel y topotecán comparados con hasta el 13 % de las pacientes tratadas con paclitaxel y topotecán.

Insuficiencia ovárica/fertilidad

En el ensayo NSABP C-08, de fase III de bevacizumab en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon, se evaluó en 295 mujeres premenopáusicas la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea de 3 o más meses, nivel de FSH ≥ 30 mUI/ml y un valor negativo de β -HCG para la prueba de embarazo. Se notificaron nuevos casos de insuficiencia ovárica en un 2,6 % de las pacientes del grupo de mFOLFOX-6 en comparación con un 39 % del grupo de mFOLFOX-6 + bevacizumab. En un 86,2 % de estas mujeres evaluadas se recuperó la función ovárica tras la interrupción del tratamiento con bevacizumab. Se desconoce el efecto a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fertilidad.

Anomalías de laboratorio

La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociadas con el tratamiento con bevacizumab.

En los distintos ensayos clínicos, en pacientes tratados con bevacizumab, aparecieron anomalías de laboratorio de grado 3 y 4 (NCI-CTCAE v.3) con al menos un 2 % de diferencia en comparación con los grupos de control correspondientes: hiperglucemia, disminución de la hemoglobina, hipopotasemia, hiponatremia, disminución del recuento de glóbulos blancos, aumento de la razón normalizada internacional (INR).

Los ensayos clínicos han demostrado que los aumentos transitorios de la creatinina sérica (que oscilan entre 1,5–1,9 veces el nivel basal), tanto con como sin proteinuria, están asociados con el uso de bevacizumab. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció con una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en pacientes tratados con bevacizumab.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos aleatorizados, la edad >65 años estaba asociada con un aumento del riesgo de reacciones tromboembólicas arteriales incluyendo accidentes cerebrovasculares (ACVs), ataques isquémicos transitorios (AITs) e infartos de miocardio (IMs). Otras reacciones durante el tratamiento con bevacizumab que se observaron con una mayor frecuencia en pacientes mayores de 65 años fueron leucopenia y trombocitopenia de grado 3-4 (NCI-CTCAE v.3); y neutropenia, diarrea, náuseas, cefalea y fatiga de todos los grados en comparación con los de edad ≤ 65 años. En un ensayo clínico, la incidencia de hipertensión de grado ≥ 3 fue dos veces más alta en pacientes >65 años que en el grupo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más joven (<65 años). En un ensayo de pacientes con cáncer de ovario recurrente resistente a platino, fueron también notificadas alopecia, inflamación de las mucosas, neuropatía sensitiva periférica, proteinuria e hipertensión y aparecieron con una tasa al menos un 5 % superior en el grupo de QT + BV para pacientes tratadas con bevacizumab ≥65 años en comparación con pacientes tratadas con bevacizumab <65 años.

No se observó un aumento en la incidencia de otras reacciones, incluyendo perforación gastrointestinal, complicaciones en la cicatrización, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia, en los pacientes de edad avanzada (>65 años) tratados con bevacizumab en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con bevacizumab.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. En el estudio BO25041 de bevacizumab añadido a radioterapia (RT) postoperatoria con temozolomida concomitante y adyuvante en pacientes pediátricos con glioma supratentorial, infratentorial, cerebeloso o peduncular de alto grado recién diagnosticado, el perfil de seguridad fue comparable con el observado en otros tipos de tumores en adultos tratados con bevacizumab.

En el estudio BO20924 de bevacizumab con el tratamiento estándar del sarcoma metastásico de tejidos blandos, rhabdomyosarcoma y distinto de rhabdomyosarcoma, el perfil de seguridad de los niños tratados con bevacizumab fue comparable con el observado en los adultos tratados con bevacizumab.

Bevax no está aprobado para su uso en pacientes menores de 18 años. Existen publicaciones, en las que se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes menores de 18 años tratados con bevacizumab.

Experiencia poscomercialización

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos (SOC)	Reacciones (frecuencia*)
Infecciones e infestaciones	Fascitis necrosante, generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización, perforación gastrointestinal o formación de fistula (raro) (ver también sección 4.4)
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión (frecuencia no conocida) con las siguientes comanifestaciones posibles: disnea/dificultad respiratoria, rubefacción/enrojecimiento/erupción, hipotensión o hipertensión, desaturación de oxígeno, dolor torácico, escalofríos y náuseas/vómitos (ver también sección 4.4 y <i>Reacciones de hipersensibilidad/reacciones a la perfusión</i>)
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía hipertensiva (muy rara) (ver también sección 4.4 e <i>Hipertensión</i> en la sección 4.8) Síndrome de encefalopatía reversible posterior (SERP) (rara) (ver sección 4.4)
Trastornos vasculares	Microangiopatía trombótica renal, que podría manifestarse clínicamente como proteinuria (frecuencia no conocida) con y sin uso concomitante de sunitinib. Para más información de la proteinuria ver la sección 4.4 y <i>Proteinuria</i> en la sección 4.8.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Perforación del tabique nasal (no conocida) Hipertensión pulmonar (no conocida) Disfonía (frecuente)
Trastornos gastrointestinales	Úlcera gastrointestinal (no conocida)
Trastornos hepato biliares	Perforación de la vesícula biliar (no conocida)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con bevacizumab, la mayoría de los cuales aparecieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados de ONM, en concreto la exposición a bisfosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental que requirió de procedimientos dentales invasivos (ver también sección 4.4) Se han observado casos de osteonecrosis no mandibular en pacientes pediátricos tratados con bevacizumab (ver sección 4.8, Población pediátrica).
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Se han observado casos de anomalías fetales en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con quimioterápicos embriotóxicos conocidos (ver sección 4.6).

* Si se especifica, la frecuencia se ha obtenido de los datos de los ensayos clínicos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación o directamente a la compañía al correo reportesfvc@exeltis.com.

Interacciones:

Efecto de agentes antineoplásicos en la farmacocinética de bevacizumab

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se observaron interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia según los resultados del análisis farmacocinético poblacional. En los pacientes tratados con bevacizumab en monoterapia no hubo diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes en el aclaramiento de bevacizumab en comparación con los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con interferón alfa 2a, erlotinib o quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto de bevacizumab en la farmacocinética de otros agentes antineoplásicos

No se observaron interacciones clínicamente relevantes de bevacizumab en la farmacocinética de la administración concomitante de interferón alfa 2a, erlotinib (y su metabolito activo OSI-420), o quimioterapia con irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxiplatino (que se determinó midiendo los niveles de platino libre y total) y cisplatino. No se pudieron extraer conclusiones del efecto de bevacizumab en la farmacocinética de gemcitabina.

Combinación de bevacizumab y maleato de sunitinib

En dos ensayos clínicos de carcinoma de células renales metastásico, se notificó anemia hemolítica microangiopática (AHMA) en 7 de 19 pacientes tratados con la combinación de bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) y maleato de sunitinib (50 mg diarios).

La AHMA es un trastorno hemolítico que se puede presentar con fragmentación de glóbulos rojos, anemia y trombocitopenia. Además, en algunos de los pacientes se observó hipertensión (incluyendo crisis hipertensiva), creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos acontecimientos fueron reversibles tras la retirada de bevacizumab y maleato de sunitinib (ver Hipertensión, Proteinuria y Síndrome de Encefalopatía Reversible Posterior en el inserto).

Combinación con tratamientos basados en platino o taxanos

Se ha observado un aumento en las tasas de neutropenia grave, neutropenia febril, o infección con o sin neutropenia grave (incluyendo algunos casos mortales), principalmente en pacientes que recibieron tratamientos basados en platino o taxanos en el CPNM o CMm.

Radioterapia

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y bevacizumab.

Anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR en combinación con diferentes regímenes de bevacizumab

No se han realizado estudios de interacción. Para el tratamiento del CCRm los anticuerpos monoclonales dirigidos al EGFR no se deben administrar en combinación con regímenes de quimioterapia que contengan bevacizumab. Los resultados de dos estudios aleatorizados de fase III, PACCE y CAIRO-2, en pacientes con CCRm, sugieren que el uso de anticuerpos monoclonales antiEGFR, panitumumab y cetuximab, respectivamente, en combinación con bevacizumab más quimioterapia, se asocia a un descenso de la SLP y/o de la SG y con un incremento de la toxicidad, si se compara con bevacizumab más regímenes de quimioterapia solo.

Vía de administración: Intravenosa

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

Bevax debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el empleo de medicamentos antineoplásicos.

Posología

Carcinoma metastásico de colon o recto (CCRm)

La dosis recomendada de Bevax es de 5 mg/kg o 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas o de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de pulmón no microcítico (CPNM)

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso en combinación con quimioterapia basada en platino

Bevax se administra en combinación con quimioterapia basada en platino durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de Bevax en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Bevax es de 7,5 mg/kg o 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

En los pacientes con CPNM se ha demostrado el beneficio clínico con las dosis tanto de 7,5 mg/kg como de 15 mg/kg.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Primera línea de tratamiento para CPNM no escamoso con mutaciones activadoras en EGFR en combinación con erlotinib

Se debe llevar a cabo el test de la mutación de EGFR antes de iniciar el tratamiento con la combinación de Bevax y erlotinib. Cuando se evalúa el estado de mutación del EGFR de un paciente, es importante elegir una metodología adecuadamente validada y robusta para evitar la obtención de falsos negativos o falsos positivos.

La dosis recomendada de Bevax cuando se utiliza en combinación con erlotinib es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Bevax en combinación con erlotinib hasta progresión de la enfermedad.

Para la posología y método de administración de erlotinib, por favor consultar la ficha técnica de erlotinib.

Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Bevax es de 10 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se recomienda continuar el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Cáncer de ovario epitelial, trompa de Falopio y peritoneal primario

Tratamiento en primera línea:

Bevax se administra en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevax en monoterapia hasta progresión de la enfermedad o hasta un máximo de 15 meses o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero.

La dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente sensible a platino:

Bevax se administra en combinación con carboplatino y gemcitabina durante 6 ciclos y hasta 10 ciclos de tratamiento o en combinación con carboplatino y paclitaxel durante 6 ciclos y hasta 8 ciclos de tratamiento, seguido de un uso continuado de Bevax en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad. La dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrados como perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de la enfermedad recurrente resistente a platino:

Bevax se administra en combinación con uno de los siguientes fármacos: topotecán, (administrado semanalmente) o doxorubicina liposomal pegilada. La dosis recomendada de Bevax es de 10 mg/kg de peso corporal administrado como perfusión intravenosa una vez cada 2 semanas.

Cuando Bevax se administra en combinación con topotecán (administrado los días 1–5, cada 3 semanas), la dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrado una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa. Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de cérvix

Bevax se administra en combinación con uno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán.

La dosis recomendada de Bevax es de 15 mg/kg de peso corporal administrados una vez cada 3 semanas como perfusión intravenosa.

Se recomienda continuar el tratamiento hasta progresión de la enfermedad subyacente o hasta toxicidad inaceptable.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia hepática.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de bevacizumab en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

El uso de bevacizumab en la población pediátrica para las indicaciones del tratamiento de cánceres de colon, recto, mama, pulmón, ovario, trompa de Falopio, peritoneo, cérvix y riñón no es relevante.

Forma de administración

Bevax se administra por vía intravenosa. La dosis inicial debe administrarse en perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si se tolera bien la primera perfusión, la segunda puede administrarse durante 60 minutos. Si se tolera bien la perfusión de 60 minutos, todas las perfusiones siguientes se pueden administrar durante 30 minutos.

No debe administrarse como pulso o bolo intravenoso.

No se recomienda la reducción de la dosis en caso de aparición de reacciones adversas. Si es necesario, el tratamiento debe interrumpirse permanente o temporalmente como se indica en el inserto

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver inserto. Las perfusiones de Bevax no deben administrarse o mezclarse con soluciones de glucosa. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto los mencionados en el inserto.

Condición de venta: Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión 01 de Agosto de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188786
- Información para prescribir Versión 01, Agosto 30 de 2021 allegada mediante radicado No. 20211188786

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.7. ALTEBREL® 25MG/0,5ML

Expediente : 20211560
Radicado : 20211190769
Fecha : 20/09/2021
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición:

Cada 0.5 ml contiene 25 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones:

Artritis reumatoide

Altebrel, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Altebrel mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Sepsis o riesgo de sepsis.

No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso. Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).

En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento. Debe suspenderse la administración si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia, en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extra-pulmonar en pacientes en tratamiento.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva ("latente") antes de empezar el tratamiento. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresivas. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta de Información del Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

No se debe iniciar la terapia si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva ("latente"), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento, y de acuerdo con las

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/ beneficio de la terapia debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo Altebrel®. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con Altebrel®.

En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre Altebrel® a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Altebrel® e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con Altebrel®. Se debe utilizar Altebrel® con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de Altebrel® y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de Altebrel®. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Altebrel® y anakinra.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Altebrel®. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Altebrel® debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo Altebrel®, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Altebrel®, no hubo evidencia de depresión de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Altebrel® y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de Altebrel® en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post comercialización.

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF.

En el periodo post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia. En el periodo de post-comercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo Altebrel®.

Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas.

Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Altebrel®. De manera muy infrecuente, se han notificado casos post comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Altebrel®. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en los pacientes que recibieron Altebrel® en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Altebrel®. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Altebrel®. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo 184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Altebrel® fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Altebrel, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Altebrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes.

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con Altebrel se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Altebrel los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con Altebrel, deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Altebrel.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Altebrel. Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndromes de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal).

Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Altebrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Altebrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de Altebrel y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Altebrel cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de Altebrel y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando Altebrel se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida.

No se ha estudiado el uso de Altebrel en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben tener precaución cuando se use Altebrel en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Ha habido informes post comercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando Altebrel. También se han observado casos raros (<0,1%) de ICC de novo, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad.

Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Altebrel® en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Altebrel®.

Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con Altebrel® o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, Altebrel® no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Altebrel® fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Altebrel® no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Altebrel® en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con Altebrel® en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duración media de 25 meses, no se ha demostrado que Altebrel® sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con Altebrel® que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Altebrel® para el tratamiento de la granulomatosis.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Altebrel®, necesitándose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que han recibido Altebrel® en comparación con pacientes más jóvenes.

De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

Población pediátrica

Vacunas

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con Altebrel®.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) Se han notificado casos de EII y uveítis en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con Altebrel.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con Altebrel®. Los antagonistas de TNF, como Altebrel®, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Altebrel®. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de Altebrel®, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.

Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Altebrel®, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

muy frecuentes (mayor o igual que 1/10); frecuentes (mayor o igual que 1/100 a <1/10); poco frecuentes (mayor o igual que 1/1.000 a <1/100); raras (mayor o igual que 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica) *
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del sistema nervioso				Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveitis, escleritis			
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4)	Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4)		

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme	Necrosis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*	Pirexia				

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Altebrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Altebrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Altebrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Altebrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Altebrel en ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma).

Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Altebrel tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes.

La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con Altebrel, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con Altebrel desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Altebrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Altebrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Altebrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Altebrel y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Altebrel incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de Altebrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Altebrel

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con Altebrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Altebrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas.

En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Altebrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (\square 1:40) fue superior en los pacientes tratados con Altebrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Altebrel frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia luciliae* (3% de los pacientes tratados con Altebrel frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Altebrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Altebrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Altebrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Altebrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales $<1.000/\text{mm}^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización.

Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

Hepatitis autoinmune

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo, a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria.

Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Altebrel durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Altebrel en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Altebrel durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Altebrel, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con Altebrel® y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento sólo con Altebrel® o sólo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Altebrel® y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Altebrel®. La combinación Altebrel® y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió Altebrel®, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con Altebrel® o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Altebrel® se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Altebrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Altebrel se les debe dar la Tarjeta de Alerta para el Paciente.

Altebrel se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg.

Posología

Artritis reumatoide

25 mg de Altebrel administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de Altebrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Altebrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Altebrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Altebrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática
No se requiere ajuste de la dosis.

Personas de edad avanzada

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis), dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar el vial de Altebrel 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea.

En general, Altebrel no debe utilizarse en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Altebrel, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/Kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, Altebrel no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190769
- Información para prescribir versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190769
- Instructivo de uso versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190769

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.8. ALTEBREL® 50MG/ML

Expediente : 20211583
Radicado : 20211190986
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Altadis Farmaceutica S.A.S.

Composición:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cada ml contiene 50 mg de Etanercept

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Artritis reumatoide

Altebrel, en combinación con metotrexato, está indicado en el tratamiento de la artritis reumatoide activa de moderada a grave en adultos, cuando la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad, incluido metotrexato (a no ser que esté contraindicado), ha sido inadecuada.

Puede administrarse como monoterapia en caso de intolerancia a metotrexato o cuando el tratamiento continuo con metotrexato no sea apropiado.

También está indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide progresiva, activa y grave en adultos que no han sido tratados previamente con metotrexato.

Solo o en combinación con metotrexato, ha demostrado reducir la tasa de progresión del daño de las articulaciones, medido a través de análisis radiológico, así como mejorar la función física.

Artritis idiopática juvenil

Tratamiento de la poliartritis (con factor reumatoide positivo o negativo) y la oligoartritis extendida en niños a partir de 2 años y adolescentes que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis psoriásica en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al metotrexato.

Tratamiento de la artritis relacionada con entesitis en adolescentes a partir de 12 años que han tenido una respuesta inadecuada, o que tienen una intolerancia probada, al tratamiento convencional.

Artritis psoriásica

Tratamiento de la artritis psoriásica activa y progresiva en adultos cuando la respuesta a una terapia previa con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, ha sido inadecuada. Se ha demostrado que Altebrel mejora la función física en pacientes con artritis psoriásica, y que reduce la tasa de progresión del daño de las articulaciones periféricas, medido a través de análisis radiológico, en pacientes con subtipos poliarticulares simétricos de la enfermedad.

Espondiloartritis axial

Espondilitis anquilosante (EA)

Tratamiento de la espondilitis anquilosante activa grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Espondiloartritis axial no radiográfica

Tratamiento de la espondiloartritis axial no radiográfica grave en adultos con signos objetivos de inflamación, como elevación de la proteína C-reactiva y/o Imagen por Resonancia Magnética (IRM), que han tenido una respuesta inadecuada a los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Psoriasis en placas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de adultos con psoriasis en placa de moderada a grave que no han respondido o que tienen contraindicada, o no toleran otra terapia sistémica incluyendo ciclosporina, metotrexato o psoraleno y luz ultravioleta A (PUVA).

Psoriasis pediátrica en placas

Tratamiento de psoriasis en placas crónica grave en niños a partir de 6 años y adolescentes que no están controlados adecuadamente o son intolerantes a otras terapias sistémicas o fototerapias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Sepsis o riesgo de sepsis.

No debe iniciarse el tratamiento en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se debe evaluar la posibilidad de infección en el paciente antes, durante y después del tratamiento, teniendo en cuenta que la media de la semivida de eliminación de etanercept es aproximadamente 70 horas (rango 7 a 300 horas).

Se han notificado infecciones graves, sepsis, tuberculosis, e infecciones oportunistas, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, listeriosis y legionelosis con el uso. Estas infecciones se debieron a bacterias, micobacterias, hongos, virus y parásitos (incluyendo protozoos).

En algunos casos no se han detectado infecciones fúngicas particulares y otras infecciones oportunistas, dando como resultado el retraso en el tratamiento apropiado y en ocasiones la muerte. En la valoración de los pacientes para determinar la presencia de infecciones, debe considerarse el riesgo para el paciente de padecer infecciones oportunistas relevantes (por ejemplo, exposición a micosis endémicas).

Debe monitorizarse estrechamente a los pacientes que desarrollen una nueva infección mientras están en tratamiento. Debe suspenderse la administración si un paciente desarrolla una infección grave. No han sido evaluadas la seguridad y eficacia, en pacientes con infecciones crónicas. Los médicos deben extremar las precauciones cuando consideren el uso en pacientes con historial de infecciones crónicas o recurrentes o con trastornos subyacentes que pudieran predisponer a los pacientes a infecciones, tales como diabetes avanzada o mal controlada.

Tuberculosis

Se han notificado casos de tuberculosis activa, incluyendo tuberculosis miliar, y tuberculosis con localización extra-pulmonar en pacientes en tratamiento.

Se debe evaluar a los pacientes para un posible diagnóstico de tuberculosis activa o inactiva ("latente") antes de empezar el tratamiento. Esta evaluación debe incluir una historia médica detallada con una historia personal de tuberculosis o un posible contacto previo con la tuberculosis y previas y/o actuales terapias inmunosupresivas. Los estudios de detección adecuados, por ejemplo análisis de tuberculina en piel y radiografía de tórax, deben realizarse a todos los pacientes (deben aplicarse las recomendaciones locales). Se recomienda que se registre en la Tarjeta de Información del Paciente la realización de estas pruebas. Se recuerda a los prescriptores del riesgo de un resultado falso negativo en la prueba de tuberculina en piel, especialmente en pacientes que están gravemente enfermos o inmunocomprometidos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se debe iniciar la terapia si se diagnostica una tuberculosis activa. Si se diagnostica una tuberculosis inactiva (“latente”), debe iniciarse un tratamiento para la tuberculosis latente con una terapia anti-tuberculosis antes del inicio del tratamiento, y de acuerdo con las recomendaciones locales. En esta situación, el balance riesgo/ beneficio de la terapia debe ser considerado cuidadosamente.

Se debe informar a todos los pacientes que deben consultar con su médico si aparecen signos o síntomas que sugieran tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula) durante o después del tratamiento.

Reactivación de la hepatitis B

Se ha notificado la reactivación de hepatitis B en pacientes que estuvieron previamente infectados por el virus de la hepatitis B (VHB) y habían recibido tratamiento concomitante con antagonistas del TNF, incluyendo Altebrel®. Estas notificaciones incluyen casos de reactivación de hepatitis B en pacientes que eran anticuerpos antiHBc positivos, pero antígeno HBs negativos. Se deberá realizar un análisis al paciente para determinar la presencia de infección por el VHB antes de iniciar tratamiento con Altebrel®.

En el caso de los pacientes cuyo resultado para la infección por VHB sea positivo, se recomienda consultar a un médico especialista en el tratamiento de la hepatitis B. Debe actuarse con precaución cuando se administre Altebrel® a pacientes previamente infectados por el VHB. Se debe monitorizar a estos pacientes durante todo el tratamiento, y durante varias semanas después de finalizarlo, para detectar síntomas y signos de una infección activa por VHB. No se dispone de datos adecuados de pacientes infectados por VHB y tratados con antivirales en combinación con antagonistas TNF. En los pacientes que desarrollen una infección por VHB, se debe interrumpir el tratamiento con Altebrel® e iniciarse un tratamiento antiviral efectivo junto con el tratamiento de apoyo apropiado.

Empeoramiento de la hepatitis C

Se han notificado casos de empeoramiento de la hepatitis C en pacientes en tratamiento con Altebrel®. Se debe utilizar Altebrel® con precaución en pacientes con historial de hepatitis C.

Tratamiento concomitante con anakinra

La administración concomitante de Altebrel® y anakinra se ha asociado con un riesgo incrementado de infecciones graves y neutropenia en comparación con la administración sola de Altebrel®. Esta combinación no ha demostrado incremento del beneficio clínico. Por tanto, no se recomienda el uso combinado de Altebrel® y anakinra.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Reacciones alérgicas

Se han observado con frecuencia reacciones alérgicas asociadas a la administración de Altebrel®. Las reacciones alérgicas han incluido angioedema y urticaria: se han producido reacciones graves. Si se produce cualquier reacción alérgica o anafiláctica grave, la terapia con Altebrel® debe interrumpirse inmediatamente y comenzar una terapia apropiada.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los antagonistas TNF, incluyendo Altebrel®, afecten a las defensas del huésped frente a infecciones y neoplasias, ya que el TNF es un mediador de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la inflamación y modula la respuesta inmune celular. En un ensayo con 49 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Altebrel®, no hubo evidencia de depresión de hipersensibilidad de tipo retardado, disminución de los niveles de inmunoglobulinas o cambio en el número de poblaciones de células efectoras.

Dos pacientes con artritis idiopática juvenil desarrollaron infección por varicela y signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvieron sin secuelas. Los pacientes con una exposición significativa al virus de la varicela deben interrumpir temporalmente el tratamiento con Altebrel® y debe considerarse el tratamiento profiláctico con inmunoglobulina de varicela Zoster.

La seguridad y eficacia de Altebrel® en pacientes con inmunosupresión no han sido evaluadas.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Neoplasias sólidas y hematopoyéticas (excluyendo cánceres de piel)

Se han notificado varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma) en el periodo de post comercialización.

En las partes controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de linfomas entre los pacientes que recibieron un antagonista del TNF en comparación con el grupo control. Sin embargo, la incidencia fue rara, y el periodo de seguimiento de los pacientes con placebo fue más corto que el de los pacientes que recibían el tratamiento con el antagonista del TNF.

En el periodo post-comercialización, se han notificado casos de leucemia en pacientes tratados con antagonistas del TNF. Existe un mayor riesgo basal de linfomas y leucemia en pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria, de larga evolución y de alta actividad, que complica la estimación del riesgo.

Sobre la base del conocimiento actual, no se puede excluir un posible riesgo de desarrollo de linfomas, leucemia u otras neoplasias hematopoyéticas o de tumores sólidos en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se debe tener precaución cuando se considera la terapia con antagonistas del TNF para pacientes con una historia de neoplasia o cuando se considera continuar el tratamiento en pacientes que desarrollen una neoplasia. En el periodo de post-comercialización, se han notificado neoplasias, algunas mortales, en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) tratados con antagonistas del TNF (inicio de la terapia ≤ 18 años de edad), incluyendo Altebrel®.

Aproximadamente la mitad de los casos eran linfomas.

Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras normalmente asociadas con inmunosupresión. No puede excluirse un riesgo de desarrollo de neoplasias en niños y adolescentes tratados con antagonistas del TNF.

Cánceres de piel

Se han notificado melanomas y cáncer de piel no melanoma (CPNM) en pacientes tratados con antagonistas del TNF, incluyendo Altebrel®. De manera muy infrecuente, se han notificado casos post comercialización de carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con Altebrel®. Se recomienda un examen cutáneo periódico de todos los pacientes, especialmente de aquellos con factores de riesgo de cáncer de piel.

Combinando los resultados de ensayos clínicos controlados, se observaron más casos de NMSC en los pacientes que recibieron Altebrel® en comparación con los pacientes control, particularmente en los pacientes con psoriasis.

Vacunas

No deben administrarse vacunas vivas simultáneamente con Altebrel®. No se dispone de datos sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas vivas en pacientes que reciben Altebrel®. En un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



184 pacientes adultos con artritis psoriásica también recibieron una vacuna polisacárida neumocócica multivalente en la semana 4. En este ensayo la mayoría de los pacientes con artritis psoriásica que recibieron Altebrel® fueron capaces de generar una respuesta inmune efectiva de células B a la vacuna polisacárida neumocócica, pero los títulos en conjunto fueron moderadamente inferiores y pocos pacientes duplicaron los títulos en comparación con pacientes que no recibieron Altebrel, de lo cual se desconoce el significado clínico.

Formación de autoanticuerpos

El tratamiento con Altebrel puede producir la formación de anticuerpos autoinmunes.

Reacciones hematológicas

En pacientes tratados con Altebrel se han notificado raramente casos de pancitopenia y muy raramente casos de anemia aplásica, algunos con resultado mortal. Se debe tener precaución en pacientes tratados con Altebrel los cuales tengan un historial de discrasias sanguíneas. Todos los pacientes y los padres/cuidadores deben ser advertidos de que si el paciente desarrolla signos y síntomas que sugieren la existencia de discrasias sanguíneas o infecciones (como por ejemplo, fiebre persistente, odinofagia, hematomas, sangrado, palidez) mientras están tratándose con Altebrel, deben informar inmediatamente a su médico. Estos pacientes deberán ser estudiados urgentemente incluyendo un recuento de células sanguíneas completo. Si se confirma una discrasia sanguínea, se deberá interrumpir el tratamiento con Altebrel.

Trastornos neurológicos

Ha habido, muy ocasionalmente, informes de trastornos desmielinizantes del SNC en pacientes tratados con Altebrel. Además, en raras ocasiones, ha habido informes de polineuropatías desmielinizantes periféricas (incluidos síndromes de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante y neuropatía motora multifocal).

Aunque no se han desarrollado ensayos clínicos para evaluar el tratamiento con Altebrel en pacientes con esclerosis múltiple, los ensayos clínicos de otros antagonistas del TNF en pacientes con esclerosis múltiple han mostrado un incremento en la actividad de la enfermedad. Cuando se prescriba Altebrel a pacientes con enfermedad desmielinizante preexistente o de reciente comienzo, o a aquellos que se considere que tienen un riesgo incrementado de desarrollar enfermedad desmielinizante, se recomienda una cuidadosa evaluación del riesgo beneficio, incluyendo una evaluación neurológica.

Terapia combinada

En un ensayo clínico controlado de dos años de duración en pacientes adultos con artritis reumatoide, la combinación de Altebrel y metotrexato, no evidenció hallazgos inesperados sobre la seguridad, y el perfil de seguridad de Altebrel cuando se administra con metotrexato fue similar a los perfiles notificados en los ensayos de Altebrel y metotrexato solos. Están en marcha ensayos a largo plazo para evaluar la seguridad de la combinación. La seguridad a largo plazo cuando Altebrel se administra en combinación con otros fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME), no ha sido establecida.

No se ha estudiado el uso de Altebrel en combinación con otras terapias sistémicas o fototerapia para el tratamiento de la psoriasis.

Insuficiencia renal y hepática

Basado en datos farmacocinéticos, en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se requiere ajuste de dosis; la experiencia clínica en este tipo de pacientes es limitada.

Insuficiencia cardiaca congestiva

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los médicos deben tener precaución cuando se use Altebrel en pacientes que tienen insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Ha habido informes post comercialización sobre empeoramiento de la ICC, con y sin factores de precipitación identificables, en pacientes que están tomando Altebrel. También se han observado casos raros (<0,1%) de ICC de novo, incluyendo ICC en pacientes sin enfermedad cardiovascular preexistente conocida. Algunos de estos pacientes tenían menos de 50 años de edad.

Dos grandes ensayos clínicos en los que se estaba evaluando el uso de Altebrel® en el tratamiento de la ICC terminaron antes de tiempo debido a la falta de eficacia. Aunque no es concluyente, los datos de uno de estos ensayos sugieren una posible tendencia al empeoramiento de la ICC en aquellos pacientes asignados al tratamiento con Altebrel®.

Hepatitis alcohólica

En un ensayo fase II, aleatorizado, controlado con placebo de 48 pacientes hospitalizados tratados con Altebrel® o placebo para hepatitis alcohólica de moderada a grave, Altebrel® no fue eficaz y la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con Altebrel® fue significativamente superior tras 6 meses. En consecuencia, Altebrel® no debe usarse en pacientes para el tratamiento de la hepatitis alcohólica. Los médicos deben tener cuidado cuando utilicen Altebrel® en pacientes que también tienen hepatitis alcohólica de moderada a grave.

Granulomatosis de Wegener

En un ensayo controlado con placebo, en el que 89 pacientes adultos fueron tratados con Altebrel® en adición a la terapia estándar (incluyendo ciclofosfamida o metotrexato y glucocorticoides) para una duración media de 25 meses, no se ha demostrado que Altebrel® sea un tratamiento eficaz para la granulomatosis de Wegener. La incidencia de neoplasias no cutáneas de diferentes tipos fue significativamente más elevada en pacientes tratados con Altebrel® que en pacientes del grupo de control. No se recomienda Altebrel® para el tratamiento de la granulomatosis.

Hipoglucemia en pacientes tratados para la diabetes

En pacientes que reciben medicación para la diabetes, se ha observado hipoglucemia tras el inicio del tratamiento con Altebrel®, necesitándose una reducción de la medicación antidiabética en algunos de estos pacientes.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

En un ensayo fase III en artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, no hubo diferencias globales en reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que han recibido Altebrel® en comparación con pacientes más jóvenes.

De todas formas, se debe tener precaución cuando se trata a pacientes de edad avanzada y con particular atención con respecto a la ocurrencia de infecciones.

Población pediátrica

Vacunas

Se recomienda que, si es posible, los pacientes pediátricos sean vacunados de acuerdo a los calendarios de vacunación previstos, antes de iniciar el tratamiento con Altebrel®.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y uveítis en pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ) Se han notificado casos de EII y uveítis en pacientes con AIJ que estaban en tratamiento con Altebrel.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), cefalea, reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con Altebrel®. Los antagonistas de TNF, como Altebrel®, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Altebrel®. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de Altebrel®, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves.

Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Altebrel®, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

muy frecuentes (mayor o igual que 1/10); frecuentes (mayor o igual que 1/100 a <1/10); poco frecuentes (mayor o igual que 1/1.000 a <1/100); raras (mayor o igual que 1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Muy raras $< 1/10.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones	Infección (incluyendo infección del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infección cutánea)*		Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis bacteriana, sepsis e infecciones parasitarias)*	Tuberculosis, infección oportunista (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella)*		Reactivación de la hepatitis B, infección por <i>Listeria</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Cáncer de piel no-melanoma* (ver sección 4.4)	Melanoma maligno (ver sección 4.4), linfoma, leucemia		Carcinoma de células de Merkel (ver sección 4.4)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia	Pancitopenia*	Anemia aplásica*	Histiocitosis hematofágica (síndrome de activación macrofágica) *
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*	Vasculitis (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)	Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis		Empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis
Trastornos del sistema nervioso				Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa (ver sección 4.4), casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal (ver sección 4.4), convulsiones		
Trastornos oculares			Uveítis, escleritis			
Trastornos cardíacos			Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.4)	Insuficiencia cardíaca congestiva de nueva aparición (ver sección 4.4)		

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar)*		
Trastornos hepatobiliares			Enzimas hepáticas aumentadas*	Hepatitis autoinmune*		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, erupción	Angioedema, psoriasis (incluyendo nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies), urticaria, erupción psoriasiforme	Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis por hipersensibilidad), eritema multiforme	Necrosis epidérmica tóxica	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Lupus eritematoso cutáneo, lupus eritematoso cutáneo subagudo, síndrome tipo lupus		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón)*	Pirexia				

*ver Descripción de ciertas reacciones adversas, a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Altebrel en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada. Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Altebrel. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Altebrel. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Altebrel, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Altebrel en ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma).

Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Altebrel tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes.

La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con Altebrel, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con Altebrel desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Altebrel durante un periodo de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Altebrel en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Altebrel combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Altebrel con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Altebrel y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Altebrel incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de Altebrel se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Altebrel

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con Altebrel puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Altebrel, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por *Listeria* y *Legionella*) y por micobacterias atípicas.

En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Altebrel. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por *Candida*, *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con *Pneumocystis pneumoniae*, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (\square 1:40) fue superior en los pacientes tratados con Altebrel (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Altebrel frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo *Crithidia lucilliae* (3% de los pacientes tratados con Altebrel frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Altebrel que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Altebrel sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,06% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de enfermedad pulmonar intersticial fue del 0,47% (frecuencia poco frecuente). Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



(incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Altebrel y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Altebrel, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales $<1.000/\text{mm}^3$). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización.

Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia frecuente).

Hepatitis autoinmune

En los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,02% (frecuencia rara). En los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de hepatitis autoinmune fue del 0,24% (frecuencia poco frecuente).

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo, a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria.

Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas (ver también sección 4.4), apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas post-operatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Altebrel durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Altebrel en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Altebrel durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Altebrel, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Interacciones:

Tratamiento concomitante con anakinra

Se ha observado que los pacientes adultos en tratamiento con Altebrel® y anakinra tienen una tasa superior de infecciones graves en comparación con los pacientes en tratamiento sólo con Altebrel® o sólo con anakinra (datos históricos).

Además, en un ensayo doble ciego controlado con placebo realizado en pacientes adultos que estaban en tratamiento con metotrexato, se ha observado que en los pacientes en tratamiento con Altebrel® y anakinra la tasa de infecciones graves (7%) y neutropenia fue superior a la de los pacientes en tratamiento con Altebrel®. La combinación Altebrel® y anakinra no ha demostrado un mayor beneficio clínico y por tanto no se recomienda su uso.

Tratamiento concomitante con abatacept

En los ensayos clínicos, la administración concomitante de abatacept y Altebrel® dio como resultado un incremento de la incidencia de las reacciones adversas graves. Esta combinación no ha demostrado un beneficio clínico incrementado; tal uso no se recomienda.

Tratamiento concomitante con sulfasalazina

En un ensayo clínico con pacientes adultos que estaban recibiendo una dosis establecida de sulfasalazina, a la cual se le añadió Altebrel®, los pacientes en el grupo de combinación experimentaron una disminución estadísticamente significativa en el recuento medio de glóbulos blancos en comparación con los grupos tratados con Altebrel® o sulfasalazina solos. El significado clínico de esta interacción es desconocido.

Los médicos deben tener cuidado cuando consideren el tratamiento combinado con sulfasalazina.

Sin interacción

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos, no se han observado interacciones cuando Altebrel® se administró con glucocorticoides, salicilatos (excepto sulfasalazina), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), analgésicos o metotrexato. Para recomendaciones de vacunación, No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre medicamentos en ensayos con metotrexato, digoxina o warfarina.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Altebrel debe iniciarse y supervisarse por un médico especialista experimentado en el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial no radiográfica, psoriasis en placas o psoriasis pediátrica en placas. A los pacientes tratados con Altebrel se les debe dar la Tarjeta de Alerta para el Paciente.

Altebrel se encuentra disponible en dosis de 25 mg y de 50 mg.

Posología

Artritis reumatoide

25 mg de Altebrel administrados dos veces a la semana es la dosis recomendada. Alternativamente, una dosis de 50 mg administrada una vez a la semana ha demostrado ser segura y efectiva.

Artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica

La dosis recomendada de Altebrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o de 50 mg administrados una vez a la semana.

Para todas las indicaciones mencionadas anteriormente, los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se consigue, por lo general, dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento. La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada cuidadosamente si el paciente no ha respondido en este periodo de tiempo.

Psoriasis en placas

La dosis recomendada de Altebrel es de 25 mg administrados dos veces a la semana o 50 mg administrados una vez a la semana. Alternativamente, pueden ser administrados 50 mg dos veces a la semana durante un periodo máximo de 12 semanas, seguidos, si es necesario, de una dosis de 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana. El tratamiento con Altebrel debe continuar hasta conseguir la remisión, durante un periodo máximo de 24 semanas. La terapia continua más allá de 24 semanas puede ser apropiada para algunos pacientes adultos. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas. Si una repetición del tratamiento con Altebrel está indicada, deben seguirse las mismas pautas sobre la duración del tratamiento. La dosis debe ser 25 mg dos veces a la semana o 50 mg una vez a la semana.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal y hepática
No se requiere ajuste de la dosis.

Personas de edad avanzada

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se requiere ajuste de la dosis. La posología y administración es la misma que la de adultos de 18-64 años de edad.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil

La dosis recomendada es de 0,4 mg/kg (hasta un máximo de 25 mg por dosis), dos veces a la semana, mediante inyección subcutánea, con un intervalo entre dosis de 3-4 días, o de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes en los que no se observe respuesta después de 4 meses.

Para niños con AIJ, con peso inferior a 25 kg, puede ser más apropiado utilizar el vial de Altebrel 10 mg.

No se han llevado a cabo ensayos clínicos formales en niños de 2 a 3 años. Sin embargo, los escasos datos de seguridad disponibles de un registro de pacientes sugieren que el perfil de seguridad en niños de 2 a 3 años es similar al observado en adultos y en niños a partir de 4 años, cuando se les trata con 0,8 mg/kg a la semana por vía subcutánea.

En general, Altebrel no debe utilizarse en niños menores de 2 años para la indicación de artritis idiopática juvenil.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años de edad)

La dosis recomendada es de 0,8 mg/kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana durante un periodo máximo de 24 semanas. El tratamiento debe ser discontinuado en pacientes en los que no se observe respuesta después de 12 semanas.

Si está indicada una repetición del tratamiento con Altebrel, deben seguirse las pautas sobre la duración del mismo anteriormente indicadas. La dosis debe ser 0,8 mg/Kg (hasta un máximo de 50 mg por dosis) una vez a la semana.

En general, Altebrel no debe utilizarse en niños menores de 6 años para la indicación de psoriasis en placas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190986
- Información para prescribir versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190986
- Instructivo de uso versión EPL-02-1018, allegado mediante radicado No. 20211190986

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.9. MAGNION® 100 UI

Expediente : 20212464
Radicado : 20211200265
Fecha : 30/09/2021
Interesado : Laboratorios Synthesis S.A.S.

Composición:

Cada vial contiene 100 mg de Toxina Botulínica tipo A

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones:

Blefarospam

Pacientes adultos entre 18 y 75 años con blefaroespasmos esenciales cuyo grado de espasmo es de grado 2-4 (método de Scott)

Línea glabellar

Mejora temporal en la aparición de líneas verticales moderadas a severas entre las cejas observadas al fruncir el ceño, en adultos <65 años, cuando la severidad de estas líneas tiene un impacto psicológico importante para el paciente.

Parálisis cerebral pediátrica

Tratamiento para pacientes pediátricos con parálisis cerebral de 2 a 10 años con deformidad dinámica del pie equino por espasticidad

Espasticidad de la extremidad superior posterior al accidente cerebrovascular

Tratamiento para pacientes adultos de 20 años o más con espasticidad de las extremidades superiores después de un accidente cerebrovascular.

Líneas de patas de gallo

Mejora temporal de las líneas cantales laterales (líneas de patas de gallo) que van de moderadas a graves asociadas con la actividad de los músculos orbicular de los ojos en adultos de entre 19 y 65 años.

Contraindicaciones:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los ingredientes de la formulación de Magnion®.

- Pacientes con trastornos neuromusculares o de la unión neuromuscular (por ejemplo, Miastenia Gravis, Lambert-Eaton, Síndrome de Down, Esclerosis lateral amiotrófica). Estas enfermedades pueden ser exacerbadas por la actividad relajante muscular del fármaco.
- Pacientes con desórdenes respiratorios severos.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con infecciones en el sitio de la inyección

Precauciones y advertencias:

Magnion® debe ser administrado por un profesional médico con la debida calificación y experiencia para su uso, siguiendo las dosis y frecuencia de administración recomendadas. Embarazo: No se dispone de datos suficientes sobre el uso de la toxina botulínica en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con toxina botulínica han mostrado que existe toxicidad. Se desconoce el riesgo potencial en humanos, por lo tanto, no se recomienda el uso de Magnion® durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si la toxina botulínica tipo A se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® durante la lactancia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pediatría: Magnion® ha sido utilizado con éxito durante el tratamiento de la espasticidad asociada a parálisis cerebral en niños desde los 2 a los 10 años de edad. La dosis total administrada y la periodicidad del tratamiento, dependen de la evolución del cuadro clínico y del criterio médico. No se ha demostrado la eficacia y seguridad de la toxina botulínica tipo A en el tratamiento de blefaroespasma y líneas glabellares en menores de 18 años, por lo que no se recomienda el uso de Magnion® en la población adolescente y pediátrica, con este tipo de objetivo terapéutico.

Geriatría: Los estudios de Magnion® han sido en poblaciones adultas hasta los 75 años, en donde todos los pacientes independientemente de la edad han recibido la misma dosificación, sin embargo, se recomienda en este grupo de personas la menor dosis efectiva.

Oftalmología: En los tejidos blandos del párpado se puede producir equimosis fácilmente. Este efecto se reduce aplicando presión inmediata en el sitio de inyección. Debido a la actividad anticolinérgica de la toxina botulínica tipo A, se deberá tener especial precaución cuando se decida tratar con Magnion® a pacientes con riesgo de Glaucoma de ángulo cerrado. El parpadeo reducido debido a la inyección de toxina botulínica tipo A en el músculo orbicular, puede conducir a lesión corneal.

Se debe comprobar cuidadosamente la sensibilidad de la córnea en aquellos ojos que hayan sido operados previamente, para no inyectar en la región del párpado inferior y evitar el ectropión. Se debe verificar y tratar cualquier defecto epitelial en la zona. En presencia de alguno de estos casos, puede ser necesario el uso de gotas protectoras, pomadas, lentes de contacto blandos o el cierre del ojo mediante parches u otros medios.

La toxina botulínica tipo A puede producir posibles efectos de debilidad muscular remota al sitio de inyección. Los síntomas pueden incluir debilidad muscular, disfagia, neumonía por aspiración, trastornos del habla y depresión respiratoria. Estas reacciones pueden ser potencialmente fatales. Los pacientes que presenten alguno de estos síntomas después de la administración de Magnion® deben acudir de inmediato a un centro asistencial y consultar con un médico.

Pacientes con historia de trastornos neurológicos subyacentes, disfagia o aspiración, si requieren ser tratados con Magnion® debe ser bajo extrema precaución por un médico especialista y solo si los beneficios superan los riesgos.

Se han notificado raramente reacciones de hipersensibilidad graves y/o inmediatas que incluyen anafilaxia, enfermedad del suero, urticaria, edema de tejidos blandos y disnea con el uso de toxina botulínica tipo A. Algunas de estas reacciones se han descrito con el uso de toxina botulínica tipo A sola o junto con otros productos asociados a otras reacciones similares. Si se producen tales reacciones tras la aplicación de Magnion® se debe interrumpir el tratamiento e instituir una terapia médica apropiada.

Algunos pacientes tratados con dosis terapéuticas de toxina botulínica tipo A pueden experimentar debilidad muscular exagerada. Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes, presentan un riesgo mayor de sufrir este tipo de reacciones adversas.

Se debe tener extrema precaución en la administración de Magnion® en pacientes con neuropatías motoras periféricas (esclerosis lateral amiotrófica) o en pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (Miastenia Gravis, Eaton-Labert), ya que este tipo de personas pueden tener una sensibilidad aumentada a la toxina botulínica tipo A, lo que puede dar lugar a debilidad muscular excesiva y por consiguiente presentan un riesgo aumentado de efectos sistémicos clínicamente significativos como disfagia o insuficiencia

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respiratoria grave, aun cuando se usen dosis terapéuticas usuales, por lo cual no se recomienda el uso de Magnion® en este tipo de pacientes.

Se debe tener precaución al administrar Magnion® cuando exista inflamación en el sitio de la inyección propuesto o cuando exista excesiva debilidad o atrofia en el músculo diana.

Las fluctuaciones del efecto clínico durante el uso repetido de la toxina botulínica tipo A pueden ser debidas a los distintos procedimientos de reconstitución del contenido del vial, intervalos de inyección, músculos inyectados y las variaciones propias de los valores de potencia derivados del método biológico empleado.

La formación de anticuerpos neutralizantes a la toxina botulínica tipo A, puede reducir la eficacia del tratamiento, ya que inactiva la actividad biológica de este principio activo. Los resultados de algunos estudios sugieren que las inyecciones de toxina botulínica tipo A a intervalos más frecuentes o en dosificaciones más altas, pueden tener un incremento en la incidencia de formación de anticuerpos.

Magnion® contiene albumina sérica humana. Cuando se administran medicamentos preparados a partir de suero o plasma, no se puede descartar completamente la posibilidad de enfermedades infecciosas causadas por la transmisión de agentes infecciosos. Para reducir el riesgo de transmisión de este tipo de entidades, se aplican controles estrictos en la selección de los donantes de sangre y de sus donaciones, tomando las precauciones necesarias y adecuadas, incluyendo procesos de inactivación de virus en los procesos de producción.

Como con cualquier otro tipo de inyección, se pueden producir lesiones asociadas al procedimiento de inoculación, como infección, dolor, inflamación, parestesia, hipoestesia, hinchazón, edema, eritema y/o hemorragia o hematoma localizados. El dolor asociado al pinchazo con la aguja y la ansiedad, puede dar lugar a respuestas vaso-vagales (síncope o hipotensión).

Se debe tener cuidado al realizar inyecciones de Magnion® cerca de estructuras anatómicas vulnerables.

No se puede predecir a priori el efecto de la toxina botulínica tipo A, sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Sus efectos solo se pueden evaluar después del tratamiento.

Reacciones adversas:

Generales: Se han reportado en muy raras ocasiones muertes atribuibles al uso de toxina botulínica, la gran mayoría de ellas asociadas a disfagia y/o broncoaspiración. En otras ocasiones se han presentado arritmias o infartos agudos del miocardio, sin que se haya podido establecer una verdadera relación de causalidad.

Los eventos adversos que principalmente se presentan son rash cutáneo, prurito o reacciones alérgicas, los cuales se hacen manifiestos durante la primera semana después de la aplicación de la toxina botulínica, y su duración es variable. La debilidad muscular local, puede estar asociada a la difusión del efecto farmacológico del producto.

- **Estrabismo:** Algunos músculos extraoculares adyacentes al sitio de la inyección, pueden verse afectados, causando ptosis o desviación vertical. La incidencia de este tipo de eventos que se ha reportado es de 15.7% y 16.9% respectivamente. Eventualmente la parálisis inducida por el tratamiento, puede asociarse a la presencia de visión borrosa o desorientación espacial, la cual requiere de la oclusión temporal del ojo afectado.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- **Blefaroespasmos:** Hasta en un 38% de los pacientes tratados con toxina botulínica por esta condición presentan un evento adverso. Los más frecuentes son ptosis, lagooftalmos u ojo seco, siendo leves en la mayoría de los casos.

- **Líneas glabellares:** En los estudios de Magnion® para el tratamiento de las líneas glabellares, se hallaron 28.4% de pacientes con eventos adversos asociados al tratamiento.

Todos ellos fueron leves o moderados y no se halló ningún evento adverso serio. Los más frecuentes fueron infecciones en el sitio de la aplicación (7.5%) y desórdenes generales (4.5%).

Interacciones: No aplica

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables de un producto a otro.

- **Pacientes de edad avanzada:** No se requiere un ajuste específico de dosis para los pacientes de edad avanzada. La dosificación inicial debería comenzar por la menor dosis recomendada para cada indicación. Para inyecciones repetidas, se recomienda la menor dosis efectiva con el mayor intervalo entre inyecciones indicado clínicamente.

Se debe tratar con precaución a pacientes de edad avanzada con antecedentes médicos significativos y medicación concomitante.

- **Población pediátrica:** No se ha demostrado la seguridad y eficacia de MAGNION en el tratamiento de cada indicación individual en niños y adolescentes menores de la edad que aparece a continuación: (No hay datos disponibles).

- **Blefarospasmo/espasmo hemifacial 12 años**

- **Distonía cervical 12 años**

- **Espasticidad focal asociada con parálisis cerebral pediátrica 2 años**

- **Espasticidad de miembro superior e inferior secundaria a un ictus 18 años**

- **Vejiga hiperactiva e Hiperactividad Neurogénica del Detrusor 18 años**

- **Hiperhidrosis primaria de la axila 12 años (experiencia limitada en adolescentes entre 12 y 17 años de edad)**

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

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

- Evaluación farmacológica

Inserto versión 1, allegado mediante radicado No. 20211200265

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.10. REUMAB® ADALIMUMAB 40MG - 20MG SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN SUBCUTÁNEA

Expediente : 20187975
Radicado : 20201158023 / 20211181991
Fecha : 08/09/2021
Interesado : Laboratorios Legrand S.A.

Composición:

Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 40mg / 0.8mL
Cada jeringa Prellenada contiene Adalimumab 20mg / 0.4mL

Forma farmacéutica:

Solución para inyección subcutánea

Indicaciones:

Artritis reumatoidea

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inhibir la progresión del daño estructural en pacientes adultos con artritis reumatoide moderada a severamente activa que no han respondido satisfactoriamente a uno o más agentes antirreumáticos modificadores de enfermedad (FARMEs). Puede emplearse solo o en combinación con metotrexato u otros agentes FARMEs.

Artritis temprana

Espondilitis anquilosante: Reumab esta indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con Espondilitis anquilosante activa.

Espondiloartritis axial no radiográfica (espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA). Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas en pacientes con espondiloartritis axial activa, no radiográfica, quienes han tenido una respuesta inadecuada, son intolerantes o tienen contraindicación para recibir AINEs.

Psoriasis

Reumab esta indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis crónica en placa moderada a severa que no han respondido a terapia sistémica o fototerapia.

Artritis Psoriasica

Inhibición de la progresión del daño estructural y mejora en la función física en pacientes con artritis psoriática.

Enfermedad de Crohn

En pacientes con enfermedad de crohn que no han respondido a la terapia convencional o han perdido respuesta o son intolerantes al infliximab. Adalimumab ha demostrado curación

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de la mucosa y cierre de la fístula en forma completa en pacientes con enfermedad de Crohn moderada a severa ileocolónica. Adalimumab induce y mantiene la respuesta clínica a largo plazo y la remisión en pacientes con la enfermedad de Crohn moderada a severa, Adalimumab reduce el riesgo de rehospitalización y cirugía relacionada con la enfermedad de Crohn.

Colitis ulcerativa

Adalimumab está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional, incluyendo corticosteroides y 6- mercaptopurina (6-mp) o azatioprina (aza), o quienes son intolerantes a esas terapias o tienen contraindicaciones médicas para dichas terapias.

Hidradenitis supurativa:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de Hidradenitis supurativa activa de moderada a severa (acne inverso) en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia sistémica convencional de la HS.

Uveitis

Adalimumab está indicado para el tratamiento de uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis en pacientes adultos que no han respondido previamente a la terapia con corticoides.

Pediatría:

Artritis idiopática juvenil

Artritis idiopática juvenil poliarticular.

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas de la artritis idiopática juvenil poliarticular (PJIA, por sus siglas en inglés) activa, de moderada a severa, en pacientes de 2 años de edad y mayores. Adalimumab puede usarse solo o en combinación con metotrexato.

Artritis relacionada con entesitis:

Adalimumab está indicado para el tratamiento de artritis relacionada con entesitis, en pacientes de 6 años de edad y mayores, que han tenido una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a la terapia convencional.

Enfermedad de Crohn en pediatría

Adalimumab está indicado para reducir los signos y síntomas e inducir y mantener la remisión clínica en pacientes pediátricos, de 6 años de edad y mayores, con enfermedad de Crohn activa de moderada a severa que han tenido una respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Psoriasis en placa en pediatría

Adalimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con psoriasis en placa crónica y severa, en niños y adolescentes a partir de los 4 años de edad que han tenido una respuesta inadecuada o que son candidatos inapropiados para terapia tópica o fototerapia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: (Del Documento)

Adalimumab no podrá ser administrado a pacientes con hipersensibilidad conocida al adalimumab o a cualquiera de sus componentes.

Adalimumab también está contraindicado en pacientes con tuberculosis activa u otras infecciones severas (tales como sepsis o infecciones oportunistas) y falla cardíaca moderada a severa (NYHA clase III / IV)

Precauciones y advertencias:

Reumab (Adalimumab) el tratamiento con este medicamento podrá ser únicamente empleado bajo la supervisión de reumatólogos, gastroenterólogos, ortopedistas, dermatólogos, inmunólogos clínicos y médicos internistas y pediatras con experiencia en el tratamiento de artritis reumatoidea, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y psoriasis en placas.

Infecciones

Infecciones serias debidas a infecciones bacterianas, micobacterianas, micóticas invasivas (histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, aspergilosis, coccidioidomicosis), virales, por parásitos u otras infecciones oportunistas, han sido reportadas en pacientes que reciben agentes bloqueadores del TNF. También se ha reportado sepsis, casos raros de tuberculosis, candidiasis, listeriosis, Legionelosis y neumocistis con el uso de los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab. Otras infecciones serias observadas en ensayos clínicos incluyen neumonía, pielonefritis, artritis séptica y septicemia. Se han reportado hospitalizaciones o resultados fatales asociados con infecciones. Muchas de las infecciones serias han ocurrido en pacientes bajo tratamiento concomitante con agentes inmunosupresores que, junto con su enfermedad subyacente, pudieron haberlos predispuesto a las infecciones.

El tratamiento con Reumab no debe iniciarse en pacientes con infecciones activas, incluyendo infecciones crónicas o localizadas, hasta que las infecciones estén controladas. Los pacientes que hayan estado expuestos a tuberculosis y en pacientes que hayan viajado a áreas de alto riesgo de tuberculosis o endémicas para enfermedades micóticas, tales como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis, se debe considerar el riesgo y los beneficios del tratamiento con Reumab antes de comenzar la terapia.

Como ocurre con otros antagonistas del TNF, los pacientes deberán ser estrechamente controlados por infecciones, incluyendo la tuberculosis, antes, durante y después del tratamiento con Reumab.

Los pacientes que desarrollen una infección nueva mientras reciben tratamiento con Reumab deben ser vigilados estrechamente y recibir una evaluación diagnóstica completa. La administración de Reumab debe suspenderse si un paciente presenta una nueva infección seria o sepsis y se debe iniciar la terapia antimicrobiana o antimicótica apropiada, hasta que las infecciones estén controladas.

Los médicos deben tener precaución al considerar el uso de Reumab en pacientes con antecedentes de infecciones recurrentes o con condiciones subyacentes que puedan predisponer a los pacientes a infecciones.

Tuberculosis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha reportado tuberculosis, incluyendo reactivación y nuevos brotes de tuberculosis, en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Los reportes incluyen casos de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar (es decir, diseminada).

Antes de iniciar la terapia con Reumab, todos los pacientes deben ser evaluados por infección de tuberculosis tanto activa e inactiva (“latente”). Esta evaluación debe incluir una evaluación médica detallada de la historia del paciente en lo que respecta a tuberculosis o cualquier posible exposición previa a personas con tuberculosis activa y una terapia inmunosupresora previa y/o actual. Se deben realizar pruebas de tamizaje apropiadas de acuerdo con las recomendaciones locales (por ejemplo, radiografía de tórax y prueba cutánea de tuberculina). Debe iniciarse el tratamiento de las infecciones latentes por tuberculosis antes de la terapia con Reumab.

Cuando se realiza la prueba cutánea de tuberculina para detección de la infección de tuberculosis latente se debe considerar positivo un tamaño de induración de 5 mm o mayor, aun si el paciente se ha vacunado previamente con el Bacilo de Calmette-Guerin (BCG)+.

La posibilidad de tuberculosis latente no detectada se debe considerar especialmente en pacientes que han inmigrado o viajado a países con alta prevalencia de tuberculosis o quienes hayan tenido contacto cercano con una persona con tuberculosis activa.

Si se diagnostica tuberculosis activa no se debe iniciar la terapia con Reumab.

Si se diagnostica tuberculosis latente se debe iniciar el tratamiento adecuado con tratamiento profiláctico antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con Reumab de acuerdo con las recomendaciones locales. El uso del tratamiento profiláctico antituberculoso también debe considerarse antes de iniciar el tratamiento con Reumab en los pacientes con varios o significativos factores de riesgo de tuberculosis, a pesar de que presenten una prueba negativa para tuberculosis, y en pacientes con historia de tuberculosis latente o activa en los cuales no se puede confirmar que haya un curso adecuado del tratamiento. La decisión de iniciar una terapia antituberculosa en estos pacientes sólo se debe tomar luego de evaluar el riesgo de infección por tuberculosis latente y los riesgos de la terapia antituberculosa. Si es necesario, se debe consultar con un médico con experiencia en el tratamiento de la tuberculosis.

El tratamiento antituberculoso de pacientes con infección de tuberculosis latente reduce el riesgo de reactivación en pacientes que reciben tratamiento con Reumab. A pesar del tratamiento profiláctico para tuberculosis, han ocurrido casos de reactivación de tuberculosis en pacientes bajo tratamiento con Adalimumab. Asimismo, se ha desarrollado tuberculosis activa en pacientes que reciben Adalimumab cuya prueba de tamizaje para la infección por tuberculosis latente fue negativa y algunos pacientes que han sido tratados exitosamente contra tuberculosis activa han vuelto a desarrollar tuberculosis al ser tratados con agentes bloqueadores del TNF.

Los pacientes que reciben Reumab deben ser vigilados por signos y síntomas de tuberculosis activa, particularmente porque las pruebas para infección por tuberculosis latente pueden ser falsos negativos. El riesgo de resultados falsos negativos en una prueba cutánea de tuberculina se debe considerar especialmente en pacientes severamente enfermos o inmunocomprometidos.

Se debe instruir a los pacientes que deben buscar la asesoría médica si se presentan signos/síntomas que sugieran una infección de tuberculosis (por ejemplo, tos persistente, pérdida de peso, febrícula, languidez) durante o después de la terapia con Reumab. Según sea permitido por las regulaciones locales.

Otras Infecciones Oportunistas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han observado infecciones oportunistas, incluyendo infecciones micóticas invasivas en pacientes que reciben Adalimumab. Estas infecciones no se reconocen de manera consistente en los pacientes que reciben bloqueadores del TNF, lo cual ha resultado en retrasos del tratamiento apropiado, resultando algunas veces en desenlaces fatales.

Los pacientes que toman bloqueadores del TNF son más susceptibles a infecciones micóticas serias, como histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis, aspergilosis, candidiasis y otras infecciones oportunistas. Aquellos pacientes que desarrollen fiebre, malestar, pérdida de peso, sudoración, tos, disnea y/o infiltrados pulmonares u otras enfermedades sistémicas serias, con o sin shock concomitante, deben buscar de inmediato atención médica para una evaluación diagnóstica.

Para los pacientes que residen o que viajan a regiones donde las micosis son endémicas, se debe sospechar de infecciones micóticas invasivas si ellos desarrollan los signos y síntomas de posible infección micótica sistémica. Los pacientes están en riesgo de histoplasmosis y de otras infecciones micóticas invasivas y por lo tanto los médicos deben considerar un tratamiento antimicótico empírico hasta que el o los patógenos sean identificados. La prueba de antígeno y anticuerpo para histoplasmosis puede ser negativa en algunos pacientes con infección activa. Cuando sea factible, la decisión de administrar una terapia empírica antimicótica en estos pacientes debe hacerse consultando un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de infecciones micóticas invasivas y debe tomarse en cuenta el riesgo de infección micótica severa y los riesgos de la terapia antimicótica. Se recomienda detener el uso de los bloqueadores del TNF en los pacientes que desarrollan una infección micótica severa hasta que la infección sea controlada.

Reactivación de la Hepatitis B

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha asociado con reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes que son portadores crónicos de este virus. En algunos casos, la reactivación del VHB que ocurre junto con la terapia bloqueadora del TNF ha sido fatal. La mayoría de estos reportes han ocurrido en pacientes que reciben concomitantemente otras medicaciones supresoras del sistema inmune, lo cual también puede contribuir a la reactivación del VHB. Los pacientes en riesgo de infección por VHB deben evaluarse para establecer una evidencia previa de infección por VHB, antes de iniciar la terapia bloqueadora del TNF. Los médicos deben tener precaución al prescribir bloqueadores del TNF en pacientes identificados como portadores del VHB. Los pacientes que son portadores del VHB y que requieren tratamiento con bloqueadores del TNF deben ser vigilados estrechamente por signos y síntomas de infección activa para VHB durante la terapia y por varios meses posteriores a su finalización. No hay información disponible sobre la seguridad o eficacia de los pacientes tratados que son portadores del VHB, con terapia antiviral en conjunto con terapia bloqueadora del TNF para prevenir la reactivación del VHB. En pacientes que desarrollan reactivación del VHB, debe suspenderse la administración de Reumab y se debe iniciar una terapia antiviral efectiva con tratamiento de soporte apropiado.

Episodios Neurológicos

Los antagonistas del TNF, incluyendo Adalimumab, se han asociado en casos raros con la nueva aparición o exacerbación de síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central, incluyendo la esclerosis múltiple, neuritis óptica y la enfermedad desmielinizante periférica, incluyendo el síndrome de Guillain Barré. Los médicos deben tener precaución en considerar el uso de Reumab en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, preexistentes o de reciente aparición; la discontinuación de Reumab debe ser considerada si alguno de estos trastornos se desarrolla. Hay una asociación conocida entre uveítis intermedia y

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastornos centrales desmielinizantes. Una evaluación neurológica deber ser llevada a cabo en pacientes con uveítis intermedia no infecciosa antes de la iniciación de la terapia con Reumab para evaluar trastornos centrales desmielinizantes preexistentes.

Neoplasias

En las secciones controladas de los ensayos clínicos de los antagonistas del TNF, se han observado más casos de neoplasias incluyendo linfoma entre los pacientes que reciben un antagonista del TNF, comparados con los pacientes control. El tamaño del grupo control y la duración limitada de las secciones controladas de los estudios no permite llegar a conclusiones firmes. Además, existe un antecedente incrementado de riesgo de linfoma en los pacientes con artritis reumatoide con enfermedad inflamatoria prolongada y altamente activa, lo que complica la evaluación de riesgo. Durante los ensayos de etiqueta abierta a largo plazo con Adalimumab, la tasa general de neoplasias fue similar a la esperada para una población general comparada por edad, género y etnia. Con el conocimiento actual, no puede excluirse un posible riesgo de desarrollo de linfomas u otras neoplasias en pacientes tratados con un antagonista del TNF. Se han reportado neoplasias, algunas fatales, entre niños y adolescentes quienes han recibido tratamiento con agentes bloqueadores del TNF. Aproximadamente la mitad de los casos fueron linfomas, incluyendo linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin. Los otros casos representaban una variedad de diferentes neoplasias e incluían neoplasias raras usualmente asociadas con inmunosupresión. Las neoplasias ocurrieron luego de una media de 30 meses de terapia. La mayoría de los pacientes estaba recibiendo inmunosupresores concomitantemente. Estos casos fueron reportados postcomercialización y son derivados de una variedad de fuentes incluyendo registros y reportes espontáneos postcomercialización. Después de la comercialización se han identificado reportes muy raros de linfoma de células T hepatoesplénicas (HSTCL, por sus siglas en inglés), un linfoma raro y agresivo que a menudo es fatal, en pacientes tratados con Adalimumab. La mayoría de estos pacientes recibieron terapias previas con infliximab al igual que el uso concomitante con azatioprina o 6-mercaptopurina, para la enfermedad inflamatoria intestinal. Se debería considerar el riesgo potencial con la combinación de azatioprina o 6-

mercaptopurina y Reumab. No es clara la asociación causal del HSTCL con el Reumab. No se han realizado estudios que incluyan pacientes con una historia de neoplasia ni sobre el tratamiento continuo en pacientes que desarrollan neoplasia mientras reciben Reumab. Por consiguiente, debe ejercerse precaución adicional. Todos los pacientes y en particular aquellos con una historia médica de terapia inmunosupresora extensa, o pacientes con psoriasis con una historia de tratamiento con Psoralen y rayos UVA (PUVA), deben ser examinados para descartar la presencia de cáncer de piel de tipo no melanoma antes y durante el tratamiento con Reumab.

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica asociados con el uso post comercialización de un bloqueador del TNF en artritis reumatoide y otras indicaciones. Los pacientes con artritis reumatoide pueden presentar un riesgo mayor (hasta del doble) que la población general para el desarrollo de leucemia, incluso en ausencia de terapia con bloqueador del TNF. Con los datos disponibles actualmente, se desconoce si el tratamiento con Adalimumab influye en el riesgo de desarrollo de displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que están en riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes que han padecido colitis ulcerativa desde hace mucho tiempo o colangitis esclerosante primaria) o que tenían una historia previa de displasia o carcinoma de colon, deben ser evaluados para displasia a intervalos regulares antes de la terapia y a lo largo del curso de la enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsias, según recomendaciones locales.

Alergias

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones alérgicas serias asociadas con Adalimumab en los estudios clínicos fueron raras. Se han recibido reportes de reacciones alérgicas serias incluyendo reacciones anafilácticas después de la administración de Adalimumab. Si se presentara una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica seria, deberá suspenderse inmediatamente la administración de Reumab e iniciarse la terapia apropiada.

Reacciones Hematológicas

Se han hecho reportes aislados de pancitopenia incluyendo la anemia aplásica con los agentes bloqueadores del TNF. Eventos adversos del sistema hematológico, incluyendo citopenia médicamente significativa (por ejemplo, trombocitopenia, leucopenia) se han reportado con Adalimumab. No es clara la relación causal de estos reportes con el uso de Reumab. A todos los pacientes se les debe aconsejar solicitar atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas sugerentes de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, hematoma, hemorragias, palidez) mientras reciben Reumab. Se debe considerar la discontinuación de la terapia con Reumab en pacientes con anomalías hematológicas significativas confirmadas. Administración concomitante de FARMES biológicos o antagonistas del TNF Durante estudios clínicos se observaron infecciones serias debidas al uso concomitante de anakinra y otros antagonistas del TNF, etanercept, con ningún beneficio clínico adicional comparado con etanercept solo. Debido a la naturaleza de los eventos adversos observados con la terapia que combina etanercept y anakinra, pueden resultar toxicidades similares de la combinación de anakinra con otros antagonistas del TNF. Por tanto, la combinación de Adalimumab y anakinra no es recomendada. La administración concomitante de Adalimumab con otros FARMES biológicos (por ejemplo, anakinra y abatacept) u otros antagonistas del TNF no es recomendada, debido al posible aumento en el riesgo de infecciones y otras interacciones farmacológicas potenciales.

Inmunosupresión

En un estudio que incorporó a 64 pacientes con AR tratados con Adalimumab, no hubo evidencia de depresión de la hipersensibilidad retardada, disminución de los niveles de inmunoglobulina, ni cambio los recuentos de células B y T efectoras ni en las células asesinas naturales (NK, por sus siglas en inglés), monocitos/macrófagos ni neutrófilos.

Vacunas

En un estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo realizado en 226 pacientes adultos con artritis reumatoide tratados con Adalimumab, se evaluaron las respuestas del anticuerpo a la administración concomitante de las vacunas del neumococo y de la influenza. Se lograron niveles de anticuerpos protectores a los antígenos del neumococo en 86% de los pacientes tratados en el grupo de Adalimumab en comparación con 82% en el grupo de placebo. Un total de 37% de los pacientes tratados con Adalimumab y 40% de los tratados con placebo logró un incremento de al menos dos veces en al menos tres de cinco antígenos del neumococo. En el mismo estudio, 98% de los pacientes tratados con Adalimumab y 95% de los tratados con placebo lograron niveles protectores de anticuerpos a los antígenos de la influenza. Un total de 52% de los pacientes tratados con Adalimumab y 63% de los tratados con placebo logró al menos un incremento de cuatro veces en al menos dos de tres de los antígenos de la influenza. Se ha recomendado que los pacientes pediátricos, si es posible, actualicen todas las inmunizaciones, según las directrices actuales de inmunización, antes de comenzar la terapia con Reumab. Los pacientes que se tratan con Reumab pueden recibir simultáneamente vacunas exceptuando las vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de infección por vacunas vivas en pacientes tratados con Adalimumab. No se recomienda la administración de vacunas vivas a infantes que estuvieron expuestos a Adalimumab en el útero, por 5 meses

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



después de la última inyección de Adalimumab administrada a la madre durante el embarazo.

Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Adalimumab no ha sido estudiado formalmente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), sin embargo, se ha reportado en estudios clínicos con otro antagonista del TNF una tasa más alta de eventos adversos relacionados con la ICC, incluyendo empeoramiento de la ICC y nueva aparición de ICC. Se han reportado también casos de empeoramiento de la ICC en pacientes que reciben Adalimumab. Los médicos deben tener precaución al usar Reumab en pacientes que tengan insuficiencia cardíaca y los deben vigilar cuidadosamente.

Procesos Autoinmunes

El tratamiento con Reumab puede resultar en la formación de anticuerpos autoinmunes. Se desconoce el impacto del tratamiento con Reumab a largo plazo en el desarrollo de enfermedades autoinmunes. Si un paciente desarrolla síntomas sugerentes de un síndrome similar al lupus después del tratamiento con Reumab, la terapia debe discontinuarse.

Uso geriátrico

La frecuencia de infección grave entre los individuos mayores de 65 años de edad tratados con Adalimumab fue más alta que para los individuos menores de 65 años de edad. Del número total de individuos en los estudios clínicos con Adalimumab, el 9.4% era de 65 años o mayores, mientras que aproximadamente el 2.0% tenía 75 años y mayores. Debido a que existe una incidencia más alta de infecciones en la población de personas de edad avanzada en general, debe tenerse precaución al tratar a estas personas.

Reacciones adversas:

Ensayos Clínicos en Artritis Reumatoide, Artritis Idiopática Juvenil (Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular y Artritis relacionada con entesitis), Artritis Psoriásica, Espondiloartritis Axial (Espondilitis Anquilosante y Espondiloartritis Axial no radiográfica), Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerativa, Psoriasis, Hidradenitis supurativa y Uveitis. Adalimumab fue estudiado en 9506 pacientes en ensayos controlados, pivote y de etiqueta abierta hasta por 60 meses o más. Estos ensayos incluyeron pacientes que usan adalimumab. Los estudios pivotaes, controlados, incluyeron 6089 pacientes que recibieron adalimumab y 3801 pacientes que recibieron placebo o el comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas durante la porción controlada, doble ciega de los estudios pivote fue 5.9% para pacientes tratados con adalimumab y de 5.4% para pacientes tratados con el control. Puede esperarse que aproximadamente el 13% de los pacientes experimente reacciones en el sitio de la inyección, con base en uno de los eventos adversos más comunes en los estudios clínicos controlados con adalimumab.

Se muestran los eventos adversos relacionados con adalimumab al menos como posible causalidad, tanto clínicos como de laboratorio, por sistema/órgano y frecuencia (muy común: mayor o igual a 1/10; común: mayor o igual a 1/100 a menor a 1/10; poco común: mayor o igual a 1/1000 a menor a 1/100; raro: mayor o igual a 1/10,000 a menor a 1/1000). Se incluyó la frecuencia más alta observada entre las diferentes indicaciones.

Infecciones e Infestaciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy común

Infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones del tracto respiratorio superior e inferior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes viral)

Común

Infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis e influenza), Infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y de tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infecciones del oído, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones de los dientes), infecciones del tracto reproductivo (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones micóticas, infecciones articulares

Poco común

Infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidioidomicosis, histoplasmosis e infección por *Micobacterium avium* complex), infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oculares, infecciones bacterianas

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos)

Común

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incluyendo quistes y pólipos) Neoplasia benigna, cáncer de piel excluyendo melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de las células escamosas)

Poco común

Linfoma, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia de pulmón y neoplasia de tiroides), melanoma.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy común

Leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), Anemia

Común

Trombocitopenia, leucocitosis

Poco común

Púrpura trombocitopénica idiopática Pancitopenia

Trastornos del sistema inmune

Común

Hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy común

Incremento de los lípidos

Común

Hipopotasemia, elevación del ácido úrico, sodio sanguíneo anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación

Trastornos psiquiátricos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Común

Alteraciones del humor (incluyendo depresión), Ansiedad, insomnio

Trastornos del sistema nervioso

Muy común

Cefalea

Común

Parestesias (incluyendo hipoestesia), migraña, Compresión de la raíz nerviosa

Poco común

Tremor, neuropatía, Esclerosis múltiple

Trastornos oculares

Común

Alteraciones visuales, conjuntivitis blefaritis edema ocular

Poco común

Diplopia

Trastornos del oído y del laberinto

Común

Vértigo

Poco común

Sordera, tinitus.

Trastornos cardiacos

Común

Taquicardia

Poco común

Arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva, paro cardiaco.

Trastornos vasculares

Común

Hipertensión, rubor, hematoma

Poco común

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis

Trastornos gastrointestinales

Muy común

Dolor abdominal, náuseas y vómitos.

Común

Hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, síndrome de sicca

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poco común
Pancreatitis, disfagia, edema facial

Trastornos hepatobiliares

Muy común
Elevación de enzimas hepáticas

Poco común
colecistitis y colelitiasis

Común
Bilirrubina elevada, esteatosis hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy común
Erupción (incluyendo erupción exfoliativa)

Común
Prurito, urticaria, sufusión hemorrágica (incluyendo purpura)
Dermatitis (incluyendo eczema), onicoclasia, sudoración nocturna, cicatrices.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy común
Dolor musculoesquelético.

Común
Espasmos musculares (incluyendo incremento de creatinina fosfoquinasa en sangre),
rabdomiólisis, lupus eritematosos sistémico

Trastornos renales y urinarios

Común
Hematuria, insuficiencia

Poco común
Nocturia

Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas

Poco común
Disfunción eréctil

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Muy común
Reacción en el sitio de la inyección (incluyendo eritema en el sitio de la inyección)

Común
Dolor en el pecho, Edema. Inflamación

Investigaciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Común

Trastornos de la coagulación y hemorragias (incluyendo prolongación en el tiempo parcial de tromboplastina activada), pruebas positivas de autoanticuerpos (incluyendo el anticuerpo del ADN de doble cadena), elevación de lactato deshidrogenasa en sangre.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento

Común

Alteraciones de la cicatrización

Interacciones:

Abatacept, tocilizumab: Puede producirse un aumento de la tasa de infección. La terapia concomitante no es recomendada. Si ocurre la coadministración, vigilar de cerca los signos de infección.

Anakinra: No utilizar en combinación; Mayor riesgo de infecciones graves y neutropenia.
Vacunas vivas: No administrar simultáneamente.

Metotrexato: Reduce el aclaramiento aparente de (adalimumab); Sin embargo, el ajuste en la dosis de cualquiera de los fármacos no parecen necesarios.

Rituximab: Se ha observado una tasa más alta de infección grave en pacientes con AR tratados con Rituximab y recibir posteriormente un bloqueador de TNF (por ejemplo, adalimumab).

Hay insuficiente información para proporcionar recomendaciones para el uso concurrente de Adalimumab y otros productos biológicos.

Vía de administración:

Reumab (adalimumab) se administra por inyección subcutánea.

Dosificación y Grupo etario:

Artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con artritis reumatoide, artritis psoriásica o espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial no radiográfica) es de 40 mg administrados en semanas alternas en dosis única por vía subcutánea. Metotrexato (MTX), glucocorticoides, salicilatos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, analgésicos y otros FARMES pueden continuarse durante el tratamiento con Reumab. En artritis reumatoide, algunos pacientes que no toman simultáneamente MTX pueden obtener beneficio adicional al aumentar la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana (Opcional).

Enfermedad de Crohn:

El régimen de dosificación recomendado de Reumab para pacientes adultos con enfermedad de Crohn se inicia con 160 mg en el Día 1 (administrados como 4 inyecciones de 40 mg en un día o como 2 inyecciones de 40 mg al día por dos días consecutivos), seguido por 80 mg dos semanas más tarde (Día 15). Otras dos semanas más tarde (Día 29) comenzar con una dosis de mantenimiento de 40 mg administrada en semanas alternas. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Reumab. Algunos pacientes que experimenten disminución en su

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana. Algunos pacientes que no hayan respondido a la semana 4 se pueden beneficiar de una terapia de mantenimiento continuo hasta la semana 12. La terapia continuada debe ser reconsiderada cuidadosamente en un paciente que no haya respondido dentro de este periodo de tiempo. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Colitis Ulcerativa

El régimen de dosificación de inducción recomendado de Reumab para pacientes adultos con colitis ulcerativa moderada a severa es de 160 mg en la Semana 0 (la dosis puede administrarse como cuatro inyecciones en un día o como dos inyecciones al día por dos días consecutivos) y 80 mg en la Semana 2. Después del tratamiento de inducción, la dosis recomendada es de 40 mg en semanas alternas, vía inyección subcutánea. Se pueden continuar los tratamientos con aminosalicilatos, corticosteroides y/o agentes inmunomoduladores (por ejemplo, 6-mercaptopurina y azatioprina) durante el tratamiento con Reumab. Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides pueden ser disminuidos gradualmente de acuerdo con las guías de la práctica clínica. Algunos pacientes que experimenten disminución en su respuesta se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de la dosificación de Reumab a 40 mg cada semana. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza usualmente dentro de las semanas 2-8 de tratamiento. Adalimumab debe continuarse solamente en los pacientes que han presentado respuesta durante las primeras 8 semanas de terapia.

Psoriasis en Placa

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con psoriasis en placa es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial.

Los pacientes con respuesta inadecuada después de 16 semanas se pueden beneficiar de un aumento en la frecuencia de dosificación a 40 mg cada semana. Los beneficios y riesgos de la terapia continua semanal de Reumab se deben reconsiderar cuidadosamente en pacientes con una respuesta inadecuada después del aumento de la frecuencia. Si se obtiene una respuesta adecuada con el incremento de la dosificación, subsecuentemente se puede reducir a 40 mg cada dos semanas. El tratamiento más allá de 16 semanas se debe considerar en pacientes que no han respondido.

Hidradenitis supurativa

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con Hidradenitis supurativa (HS) es una dosis inicial de 160mg en el Día 1 (administrada como cuatro inyecciones de 40mg en un día o dos inyecciones de 40mg diarias durante dos días consecutivos), seguidos de 80mg dos semanas después al Día 15 (administrados como dos inyecciones de 40mg en un día). Dos semanas después (Día 29) continuar con una dosis de 40mg cada semana. Si fuera necesario, es posible continuar con el uso de antibióticos durante el tratamiento con Reumab Si el tratamiento necesita ser interrumpido, Reumab puede volver a ser introducido. En pacientes que no presenten ningún beneficio luego de 12 semanas de tratamiento, debe reconsiderarse la continuación de la terapia.

Uveitis

La dosis recomendada de Reumab para pacientes adultos con uveítis no infecciosa intermedia, posterior y panuveítis que no han respondido previamente a la terapia con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



corticoides es una dosis inicial de 80 mg, seguido por 40 mg, administrados en semanas alternas, comenzando una semana después de la dosis inicial

Reumab puede ser usado solo o en combinación con corticosteroides, los cuales pueden disminuirse gradualmente hasta retirarlos, de acuerdo a la práctica clínica, de la misma forma que otros agentes inmunomoduladores no biológicos.

Hay experiencia limitada en el inicio del tratamiento con Reumab en monoterapia Pediatría Artritis Idiopática Juvenil Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular de 2 a 12 años de edad La dosis recomendada de Reumab para pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular, con edades entre 2 a 12 años es de 24 mg/m² de área de superficie corporal hasta una dosis única máxima de 20 mg de Adalimumab (para pacientes de 2 a < 4 años de edad) y hasta una dosis única máxima de 40 mg de Adalimumab (para pacientes de 4 a 12 años de edad) administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica en pacientes de 2 a 12 años, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico.

Artritis Idiopática Juvenil Poliarticular a partir de los 13 años de edad

Para los pacientes a partir de los 13 años de edad, se administra una dosis de 40 mg cada dos semanas sin importar el área de superficie corporal. Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica generalmente se logra en 12 semanas de tratamiento. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia en un paciente que no responda dentro de este periodo de tiempo.

No hay uso relevante de Reumab en pacientes menores de 2 años para esta indicación.

Artritis Relacionada con Entesitis

La dosis recomendada de Reumab para pacientes con artritis relacionada con entesitis de 6 años de edad y mayores es de 24 mg/m² de área de superficie corporal, hasta una dosis única máxima de 40 mg de Adalimumab, administrada cada dos semanas por inyección subcutánea. El volumen de la inyección se selecciona con base en la estatura y peso del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para Inyección para uso pediátrico Reumab no ha sido estudiado en pacientes menores de 6 años de edad con artritis relacionada con entesitis.

Enfermedad de Crohn Pediátrica

Pacientes con peso corporal < 40 kg: La dosis inicial (día 1) es de 80 mg (dos inyecciones de 40 mg en un día), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento así:

- 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa.
- 10 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa.

Pacientes con peso corporal ≥ 40 kg:

La dosis inicial (día 1) es de 160 mg (cuatro inyecciones de 40 mg en un día o dos inyecciones de 40 mg por día en dos días consecutivos), seguida de 80 mg dos semanas más tarde (día 15). Dos semanas más tarde (día 29) iniciar una dosis de mantenimiento:

- 40 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn severamente activa

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



• 20 mg cada dos semanas, para enfermedad de Crohn moderadamente activa. Algunos pacientes se pueden beneficiar al aumentar la frecuencia a una dosis por semana si se experimenta una exacerbación de la enfermedad o respuesta inadecuada durante la dosificación de mantenimiento. Reumab no ha sido estudiado en niños menores de 6 años con enfermedad de Crohn Psoriasis en Placa Pediátrica La dosis recomendada de Reumab es de 0,8 mg por kg de peso corporal (hasta un máximo de 40 mg por dosis) administrada por vía subcutánea semanalmente para las dos primeras dosis y cada dos semanas de allí en adelante. Se debe considerar cuidadosamente la continuación de la terapia por más de 16 semanas en los pacientes que no responden dentro de este periodo de tiempo.

Si está indicada la continuación del tratamiento con Reumab, se debe seguir la guía anterior de dosis y duración del tratamiento. No hay uso relevante de Reumab en niños menores de 4 años en esta indicación. El volumen de inyección se debe basar en el peso corporal del paciente. Hay disponible un vial pediátrico de 40 mg/0.8 mL para los pacientes en los que se requiere administrar menos de la dosis completa de 40 mg. Para la información de dosificación pediátrica, ver la Información para Prescribir de Reumab 40 mg/0.8 mL solución para inyección para uso pediátrico.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso Institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008022 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.2.2 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201158023
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201158023

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.2.11 FORMOSSEO

Expediente : 20190675
Radicado : 20201190514 / 20211179529
Fecha : 06/09/2021
Interesado : Laboratorio Franco Colombiano Lafranco S.A.S.

Composición:
Cada ml contiene 0.25 mg de Teriparatida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Teriparatida está indicado en adultos.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales pero no en fracturas de cadera

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Hipercalcemia preexistente.
- Insuficiencia renal severa.
- Pacientes con enfermedades metabólicas óseas (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget del hueso) distintas a la osteoporosis primaria u osteoporosis inducida por glucocorticoides.
- Elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina.
- Pacientes que hayan recibido anteriormente radiación externa o radioterapia localizada sobre el esqueleto.
- Pacientes con tumores óseos o metástasis óseas deben ser excluidos del tratamiento con teriparatida.

Precauciones y advertencias:

Calcio sérico y urinario

En pacientes normocalcémicos se han observado elevaciones ligeras y transitorias de las concentraciones séricas de calcio después de la inyección de teriparatida. Las concentraciones séricas del calcio alcanzan su máximo entre las 4 y las 6 horas siguientes a la inyección y vuelven a los valores basales entre las 16 y 24 horas siguientes a la administración de cada dosis de teriparatida. Por lo que, si se toman muestras para medir el calcio sérico, se debe hacer al menos 16 horas después de la última inyección de teriparatida. Durante el tratamiento no es necesario realizar una monitorización rutinaria del calcio. Teriparatida puede producir pequeños incrementos en la excreción urinaria del calcio, sin embargo, en ensayos clínicos la hipercalciuria no fue diferente de la de los pacientes tratados con placebo.

Urolitiasis

Teriparatida no se ha estudiado en pacientes con urolitiasis activa. Teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes con urolitiasis activa o reciente por el riesgo potencial de empeoramiento.

Hipotensión ortostática

En los ensayos clínicos a corto plazo realizados con teriparatida se han observado episodios aislados de hipotensión ortostática. Dichos episodios típicamente comenzaron dentro de las 4 horas siguientes a la administración de la dosis y se resolvieron espontáneamente entre unos minutos y unas pocas horas. En los casos en los que se produjo una hipotensión ortostática transitoria, ésta ocurrió con las primeras dosis, se alivió colocando a los sujetos en decúbito, y no impidió continuar el tratamiento.

Insuficiencia renal

Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Población adulta más joven

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia en la población adulta más joven, incluyendo mujeres premenopáusicas, es limitada. En esta población el tratamiento únicamente debe iniciarse cuando el beneficio supere claramente los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegara a producirse, el tratamiento con teriparatida debe interrumpirse.

Duración del tratamiento

Los estudios en ratas indican un aumento en la incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo de teriparatida. Hasta que se disponga de más datos clínicos, no se debe exceder el tiempo recomendado de tratamiento de 24 meses.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de teriparatida sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. En algunos pacientes se observó hipotensión ortostática o mareo transitorio. Estos pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas hasta que los síntomas hayan remitido.

Embarazo – Lactancia:

Las mujeres en edad fértil, deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con teriparatida. Si el embarazo llegase a producirse, se debe interrumpir el tratamiento con teriparatida.

Embarazo

El uso de teriparatida está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

El uso de teriparatida está contraindicado durante la lactancia. Se desconoce si teriparatida se excreta en la leche materna.

Fertilidad

Los estudios realizados en conejos han mostrado toxicidad para la reproducción. No se ha estudiado el efecto de teriparatida sobre el desarrollo fetal humano. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas que se notificaron más frecuentemente en pacientes tratados con teriparatida fueron náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo.

Entre los pacientes incluidos en los ensayos con teriparatida, el 82,8% de los pacientes tratados con teriparatida y el 84,5% de los pacientes que recibieron placebo, notificaron al menos 1 acontecimiento adverso.

La siguiente tabla resume las reacciones adversas asociadas al uso de teriparatida observadas en los ensayos clínicos de osteoporosis y después de la comercialización. La clasificación de las reacciones adversas se ha llevado a cabo de acuerdo al siguiente convenio: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la sangre y del sistema linfático <i>Frecuentes: Anemia</i>
Trastornos del sistema inmunológico <i>Raras: Anafilaxia</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición <i>Frecuentes: Hipercolesterolemia</i> <i>Poco frecuentes: Hipercalcemia superior a 2,76 mmol/L, hiperuricemia</i> <i>Raras: Hipercalcemia superior a 3,25mmol/L</i>
Trastornos psiquiátricos <i>Frecuentes: Depresión</i>
Trastornos del sistema nervioso <i>Frecuentes: Mareo, cefalea, ciática, síncope</i>
Trastornos del oído y del laberinto <i>Frecuentes: Vértigo</i>
Trastornos cardíacos <i>Frecuentes: Palpitaciones</i> <i>Poco frecuentes: Taquicardia</i>
Trastornos vasculares <i>Frecuentes: Hipotensión</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos <i>Frecuentes: Disnea</i> <i>Poco frecuentes: Enfisema</i>
Trastornos gastrointestinales <i>Frecuentes: Náuseas, vómito, hernia de hiato, Reflujo gastroesofágico</i> <i>Poco frecuentes: Hemorroides</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo <i>Frecuentes: Aumento de la sudoración</i>
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo <i>Muy frecuentes: Dolor en las extremidades</i> <i>Frecuentes: Calambres musculares</i> <i>Poco frecuentes: Mialgia, artralgia, calambres/dolor de espalda*</i>
Trastornos renales y urinarios <i>Poco frecuentes: Incontinencia urinaria, poliuria, urgencia miccional, nefrolitiasis</i> <i>Raras: Fallo/insuficiencia renal</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración <i>Frecuentes: Fatiga, dolor torácico, astenia, acontecimientos leves y transitorios en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, hinchazón, eritema, hematoma localizado, prurito y ligero sangrado en el lugar de la inyección</i> <i>Poco frecuentes: Eritema en el lugar de inyección, reacción en el lugar de inyección</i> <i>Raras: Posibles acontecimientos alérgicos inmediatamente después de la inyección: disnea aguda, edema oro/ facial, urticaria generalizada, dolor torácico, edema (principalmente periférico)</i>
Exploraciones complementarias <i>Poco frecuentes: Aumento de peso, soplo cardíaco, incremento de la fosfatasa alcalina</i>
* Se han notificado casos graves de calambres/dolor de espalda transcurridos unos minutos después de la inyección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de las reacciones adversas

En los ensayos clínicos las siguientes reacciones adversas fueron notificadas con una diferencia de frecuencia $\geq 1\%$ comparado con placebo: vértigo, náuseas, dolor en las extremidades, mareo, depresión, disnea.

Teriparatida aumenta las concentraciones séricas de ácido úrico. En ensayos clínicos, 2,8% de los pacientes tratados con teriparatida tuvieron concentraciones séricas de ácido úrico por encima del límite superior de la normalidad en comparación con el 0,7% para los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, la hiperuricemia no produjo un aumento de gota, artralgia o urolitiasis.

En un ensayo clínico grande, se detectaron anticuerpos que producían una reacción cruzada con teriparatida en un 2,8% de las mujeres que recibieron teriparatida. Generalmente, los anticuerpos se detectaron por primera vez después de 12 meses de tratamiento y disminuyeron después de la retirada del tratamiento. No hubo evidencia de reacciones de hipersensibilidad, reacciones alérgicas, efectos sobre el calcio sérico o efectos en la respuesta de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Interacciones:

En un ensayo en 15 voluntarios sanos a los que se administró digoxina diariamente hasta alcanzar el estado estacionario, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina. Sin embargo, notificaciones de casos esporádicas, han sugerido que la hipercalcemia puede predisponer a los pacientes a una toxicidad digitálica. Debido a que teriparatida incrementa de forma transitoria el calcio sérico, teriparatida se debe utilizar con precaución en pacientes que estén tomando digitálicos.

Teriparatida se ha evaluado en estudios de interacción farmacodinámica con hidroclorotiazida. No se observó ninguna interacción clínicamente significativa.

La coadministración de raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva y teriparatida no modificó los efectos de teriparatida sobre el calcio en suero y orina ni las reacciones adversas clínicas.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología

La dosis recomendada de teriparatida es de 20 microgramos administrados una vez al día. Se recomienda que la duración máxima del tratamiento con teriparatida sea de 24 meses. El ciclo de 24 meses de tratamiento con teriparatida no debe repetirse a lo largo de la vida del paciente.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Después de suspender el tratamiento con teriparatida los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal

Teriparatida no puede usarse en pacientes con insuficiencia renal grave. Teriparatida debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. No se requieren precauciones especiales en pacientes con insuficiencia renal leve.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se dispone de datos en pacientes con disfunción hepática. Por lo que teriparatida se debe usar con precaución.

Población pediátrica y adultos jóvenes con epífisis abiertas

No se ha establecido la seguridad y eficacia de teriparatida en niños y adolescentes menores de 18 años. Teriparatida no debe usarse en pacientes pediátricos (menores de 18 años) o adultos jóvenes con epífisis abiertas.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis basado en la edad.

Forma de administración

Teriparatida se debe administrar una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o abdomen. Los pacientes deben estar entrenados en el uso de una técnica de inyección adecuada. También hay disponible un manual del usuario, para formar a los pacientes en el uso correcto del inyector (dispositivo).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008269 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.2.4 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514
- Información para prescribir versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514
- Instructivo de uso versión 1 allegado mediante radicado No. 20201190514

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3. OTRAS FARMACOLÓGICAS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.3.2. Nueva forma farmacéutica

3.3.2.1. DARZALEX 120 MG/ML

Expediente : 20202939
Radicado : 20211097826 / 20211235743
Fecha : 08/11/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada mL de contiene 120 mg de Daratumumab

Forma farmacéutica: Solucion inyectable

Indicaciones:

- En combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona o con bortezomib, melfalán y prednisona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- En monoterapia para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario al tratamiento, que hayan recibido previamente un inhibidor del proteasoma y un agente inmunomodulador y que hayan presentado progresión de la enfermedad en el último tratamiento.
- En combinación con lenalidomida y dexametasona, o bortezomib y dexametasona, , para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple que han recibido al menos un tratamiento previo.

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedente de hipersensibilidad severa a daratumumab o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Reacciones relacionadas a la infusión

DARZALEX® SC puede causar reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) severas y/o graves, incluyendo reacciones anafilácticas. En estudios clínicos, aproximadamente el 10% (66/683) de los pacientes experimentaron una reacción relacionada a la infusión. La mayoría de las RRIs ocurrieron después de la primera inyección y fueron de Grado 1-2 (ver sección Reacciones adversas). Se observaron RRIs que ocurrieron con inyecciones posteriores en el 1% de los pacientes.

La mediana de tiempo hasta la aparición de las RRIs después de la administración de DARZALEX® SC fue 3.2 horas (rango 0.15-83 horas). La mayoría de las RRIs ocurrieron el día del tratamiento. Han ocurrido RRIs tardías en el 1% de los pacientes.

Los signos y síntomas de RRIs pueden incluir síntomas respiratorios, tales como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias así como pirexia, dolor en el pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Han ocurrido reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicar previamente a los pacientes con antihistamínicos, antipiréticos y corticosteroides. Los pacientes deben ser monitoreados y asesorados con respecto a las RRI, especialmente durante y después de la primera y segunda inyección. Si ocurre una reacción anafiláctica o reacciones que ponen en riesgo la vida (Grado 4), instituir cuidados de emergencia apropiados y discontinuar DARZALEX® SC de forma permanente.

Para reducir el riesgo de las RRI retrasadas, administrar corticosteroides orales a todos los pacientes después de las inyecciones de DARZALEX® SC. Los pacientes con un antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden requerir medicamentos adicionales después de la inyección para manejar las complicaciones respiratorias. Considerar recetar broncodilatadores de acción corta y prolongada y corticosteroides para inhalación para pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (ver sección Dosificación y administración).

Neutropenia/Trombocitopenia

Daratumumab puede incrementar la neutropenia y la trombocitopenia inducidas por la terapia base (ver sección Reacciones adversas).

Monitorear el recuento de células sanguíneas completos periódicamente durante el tratamiento de acuerdo con la información de prescripción del fabricante para las terapias base. Monitorear a los pacientes con neutropenia por signos de infección. Puede ser necesario retrasar la dosis de DARZALEX® SC para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas. En pacientes de bajo peso corporal que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC, se observaron tasas mayores de neutropenia; sin embargo, esto no se asoció con tasas mayores de infecciones graves. No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX™. Considerar cuidados de soporte con transfusiones y factores de crecimiento.

Interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 que se encuentra en niveles bajos en los glóbulos rojos y puede dar un resultado positivo en la prueba indirecta de Coombs. La prueba indirecta de Coombs positiva mediada por daratumumab puede persistir hasta por 6 meses después de la última administración de daratumumab. Debe reconocerse que daratumumab unido a los glóbulos rojos puede enmascarar la detección de anticuerpos a antígenos menores en el suero del paciente. La determinación de ABO y el tipo de Rh sanguíneo de un paciente no está impactada.

Antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC se debe tipificar y cribar a los pacientes. En el caso de una transfusión planificada, notificar a los centros de transfusiones sanguíneas de esta interferencia con la prueba de antiglobulina indirecta (ver sección Interacciones). Si se requiere una transfusión de emergencia, se pueden administrar glóbulos rojos compatibles ABO/RhD sin pruebas cruzadas, de acuerdo a las prácticas locales del banco de sangre.

Reactivación del virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), en algunos casos mortal, ha sido reportada en pacientes tratados con daratumumab. El tamizaje del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento con DARZALEX® SC.

En los pacientes con evidencia de serología positiva del VHB, monitorear los signos clínicos y de laboratorio de reactivación del VHB durante el tratamiento con DARZALEX® SC y al menos seis meses después de culminar el tratamiento con DARZALEX® SC. Manejar a los

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes de acuerdo con las pautas clínicas actuales. Considerar consultar a un experto en la enfermedad de la hepatitis según lo indicado clínicamente.

En los pacientes que desarrollan una reactivación del VHB mientras están recibiendo DARZALEX® SC, suspender el tratamiento con DARZALEX® SC y cualquier esteroide concomitante, la quimioterapia e instituir el tratamiento adecuado. La reanudación del tratamiento con DARZALEX® SC en pacientes cuya reactivación del VHB esté adecuadamente controlada debe discutirse con médicos expertos en el manejo del VHB.

Reacciones Adversas:

A lo largo de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar asociados razonablemente con el uso de daratumumab basado en la evaluación integral de la información disponible del evento adverso.

Una relación causal con daratumumab no puede ser establecida de manera confiable en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de la reacción adversa observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Experiencia con DARZALEX® SC (daratumumab subcutáneo)

Los datos de seguridad de la formulación subcutánea (SC) de DARZALEX® SC (1800 mg) se establecieron en 490 pacientes con mieloma múltiple (MM), incluyendo 260 pacientes de un estudio controlado con activo de fase 3 (Estudio MMY3012) que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia y tres estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC como monoterapia (N = 31; MMY1004 y MMY1008) y MMY2040 en los que los pacientes recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 67), lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 65) o bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd, n = 67).

Monoterapia: mieloma múltiple en recaída/refractario

MMY3012, un estudio aleatorizado de fase 3 comparó el tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg) frente a daratumumab intravenoso (16 mg/kg) en pacientes con mieloma múltiple en recaída o refractario. La duración media del tratamiento con la formulación SC de DARZALEX® SC fue 5.5 meses (rango: 0.03 a 19.35 meses) y 6.0 meses (rango: 0.03 a 16.69 meses) para daratumumab intravenoso. Las reacciones adversas más comunes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron infecciones del tracto respiratorio superior. La neumonía fue la única reacción adversa grave que ocurrió en $\geq 5\%$ de los pacientes (6% IV frente a 6% SC). La Tabla 5 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes que recibieron la formulación SC de DARZALEX® SC o daratumumab intravenoso en el estudio MMY3012.

Tabla 5: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY3012

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	13	2	0	34	5	0
Trastornos gastrointestinales						
Diarrea	15	1	0	12	<1	0
Náuseas	9	0	0	12	1	0
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	14	<1	0	14	1	0
Fatiga	12	1	0	11	1	0
Escalofríos	6	<1	0	12	1	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	30	1	0	25	2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	11	<1	0	7	0	0
Dolor de espalda	11	2	0	14	3	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza	5	0	0	10	<1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^c	10	1	0	16	0	0
Disnea ^d	6	1	0	11	1	0
Trastornos vasculares						
Hipertensión ^e	6	4	0	10	7	0

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

^a Incluye términos determinados por los investigadores para relacionarse con la infusión^b Sinusitis aguda, nasofaringitis, faringitis, faringitis estreptocócica, infección viral sincitial respiratoria, infección del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, infección del tracto respiratorio superior.^c Tos, tos productiva^d Disnea, disnea de esfuerzo.^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 6.

Tabla 6: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY3012

	Daratumumab SC (N=260)			Daratumumab IV (N=258)		
	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	43	15	0	41	17	0
Trombocitopenia	45	12	4	47	8	7
Leucopenia	66	18	1	59	11	2
Neutropenia	56	17	3	47	8	3
Linfopenia	60	28	8	56	27	9

Clave: Daratumumab SC = Daratumumab subcutáneo; Daratumumab IV = Daratumumab intravenoso.

Terapias combinadas en mieloma múltiple

Tratamientos combinados: D-VMP, D-Rd, D-VRd

MMY2040 fue un estudio abierto de la formulación SC de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán, prednisona (D-VMP) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante, en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd) en pacientes con MM en recaída o refractario, y en combinación con bortezomib, lenalidomida y dexametasona (D-VRd) en pacientes con MM recientemente diagnosticado que son aptos para trasplante. La duración media del tratamiento fue la

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguiente: 10.6 meses (0.36 a 13.17 meses) para D-VMP; 11.1 meses (0.49 a 13.57 meses) para D-Rd; 2.6 meses (0.46 a 3.91 meses) para D-VRd.

Las reacciones adversas más frecuentes de cualquier grado ($\geq 20\%$ de los pacientes) con la formulación SC de DARZALEX® SC fueron estreñimiento, diarrea, náuseas, vómitos, pirexia, fatiga, astenia, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, dolor de espalda, espasmos musculares, neuropatía sensorial periférica, insomnio, tos y disnea. Las reacciones adversas graves reportadas en $\geq 5\%$ de los pacientes incluyeron neumonía (9% D-VMP; 12% D-Rd; 1% D-VRd); pirexia (6% D-VMP; 5% D-Rd; 6% D-VRd), influenza (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd) y diarrea (1% D-VMP; 6% D-Rd; 0% D-VRd).

La Tabla 7 a continuación describe las reacciones adversas que ocurrieron en pacientes que recibieron la formulación subcutánea de DARZALEX® SC en el Estudio MMY2040.

Tabla 7: Reacciones adversas ($\geq 10\%$) en cualquier grupo de tratamiento en el estudio MMY2040

Sistema de clasificación de órganos Reacciones adversas	D-VMP (N=67)		D-Rd (N=65)		D-VRd (N=67)	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento	37	0	26	2	39	0
Náuseas	36	0	12	0	18	1
Diarrea	33	3	45	5	24	1
Vómitos	21	0	11	0	12	1
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración						
Pirexia	34	0	23	2	36	1
Astenia	24	3	29	3	15	0
Fatiga	13	0	25	2	28	4
Edema periférico ^a	13	1	18	3	19	0
Eritema en el lugar de la inyección	7	0	0	0	13	0
Escalofríos	4	0	5	0	12	0
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^b	39	0	43	3	13	0
Bronquitis ^c	16	0	14	2	3	0
Neumonía ^d	13	7	20	14	6	3
Infección del tracto urinario	9	1	11	0	1	1
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	15	1	6	0	3	0
Hipocalcemia	7	1	11	0	7	0
Hiperglicemia	1	1	12	9	1	1
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor de espalda	21	3	14	0	10	0
Dolor de pecho musculoesquelético	12	0	6	0	3	0
Espasmos musculares	3	0	31	2	6	0
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	34	1	17	2	42	3
Mareo	10	0	9	0	9	0
Dolor de cabeza	9	0	6	0	10	0
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	22	3	17	5	18	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos ^e	24	0	14	0	7	0
Disnea ^f	4	0	22	3	16	1
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupción	13	0	9	0	13	0
Prurito	12	0	3	0	6	1

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos vasculares						
Hipertensión	13	6	2	2	1	1

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=daratumumab subcutáneo.

^a Edema, edema periférico, hinchazón periférica.

^b Nasofaringitis, faringitis, infección por virus respiratorio sincitial, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, amigdalitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral

^c Bronquitis, Bronquitis viral

^d Infección pulmonar, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía bacteriana

^e Tos, tos productiva

^f Disnea, disnea de esfuerzo

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante el tratamiento desde el estado basal se describen en la Tabla 8.

Tabla 8: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento en el Estudio MMY2040

	D-VMP (N=67)			D-Rd (N=65)			D-VRd (N=67)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Anemia	48	19	0	45	8	0	37	4	0
Trombocitopenia	93	28	13	86	8	2	75	10	4
Leucopenia	96	37	15	94	25	9	84	22	3
Neutropenia	88	33	16	89	37	15	67	27	4
Linfopenia	93	58	25	82	46	12	90	40	12

Clave: D-VMP: Daratumumab SC-bortezomib-melfalan-prednisona; D-Rd = Daratumumab SC-lenalidomida-dexametasona; D-VRd=Daratumumab SC-bortezomib-lenalidomida-dexametasona; Daratumumab SC=Daratumumab subcutáneo.

Reacciones adversas identificadas en otros estudios clínicos

Sincope

Experiencia con terapias combinadas de daratumumab intravenoso

Se ha establecido la seguridad de daratumumab intravenoso (IV) (16 mg / kg) en 1910 pacientes con mieloma múltiple, incluyendo 1772 pacientes de cinco estudios controlados con activo de fase 3 que recibieron daratumumab IV en combinación con lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 283; MMY3003), bortezomib y dexametasona (D-Vd, n = 243; MMY3004), bortezomib, melfalán y prednisona (D-VMP, n = 346; MMY3007), o lenalidomida y dexametasona (D-Rd, n = 364; MMY3008) o bortezomib, talidomida and dexametasona (D-VTd, n=536; MMY3006) y dos estudios clínicos abiertos en los que los pacientes recibieron daratumumab IV en combinación con pomalidomida y dexametasona (D-Pd, n = 103; MMY1001) o en combinación con lenalidomida y dexametasona (n = 35).

Las reacciones adversas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV durante una mediana de duración del tratamiento de la siguiente manera:

- MMY3008: 25.3 meses (rango: 0.1 a 40.44 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 21.3 meses (rango: 0.03 a 40.64 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3007: 14.7 meses (rango: 0 a 25.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib, melfalán-prednisona (D-VMP); 12 meses (rango: 0.1 a 14.9 meses) para el grupo VMP.



- MMY3003: 13.1 meses (rango: 0 a 20.7 meses) para el grupo de daratumumab-lenalidomida-dexametasona (D-Rd); 12.3 meses (rango: 0.2 a 20.1 meses) para el grupo de lenalidomida-dexametasona (Rd).
- MMY3004: 6.5 meses (rango: 0 a 14.8 meses) para el grupo de daratumumab-bortezomib-dexametasona (D-Vd); 5.2 meses (rango: 0.2 a 8.0 meses) para el grupo de bortezomib-dexametasona (Vd)

Además, las reacciones adversas descritas en la Tabla 9 reflejan la exposición a daratumumab IV hasta el día 100 después del trasplante en un estudio de fase 3 controlado con activo MMY3006 (ver sección Estudios clínicos). La mediana de la duración del tratamiento de inducción/trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos/consolidación fue 8.9 meses (rango: 7.0 a 12.0 meses) para el grupo D-VTd y 8.7 meses (rango: 6.4 a 11.5 meses) para el grupo VTd.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron reacciones relacionadas con la infusión, fatiga, astenia, náuseas, diarrea, estreñimiento, disminución del apetito, vómitos, espasmos musculares, artralgia, dolor de espalda, escalofríos, pirexia, mareos, insomnio, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica, bronquitis, neumonía e infección del tracto respiratorio superior. Las reacciones adversas graves con una incidencia mayor del 2% en los grupos de daratumumab IV fueron neumonía, bronquitis, infección del tracto respiratorio superior, sepsis, edema pulmonar, influenza, pirexia, deshidratación, diarrea y fibrilación auricular.

Tabla 9: Reacciones adversas reportadas en $\geq 10\%$ de los pacientes y con al menos un 5% de mayor frecuencia en el grupo de daratumumab IV (16 mg/kg) observadas en al menos un estudio clínico aleatorizado.

Sistema de clasificación de órganos	MMY3008		MMY3007		MMY3006		MMY3003		MMY3004	
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237
Reacciones adversas										
Reacciones relacionadas a la infusión ^a	41	0	28	0	35	0	48	0	45	0
Infecciones e infestaciones										
Bronquitis ^b	29	21	15	8	20	13	14	13	12	6
Neumonía ^c	26	14	16	6	11	7	19	15	16	14
Infección del tracto respiratorio superior ^d	52	36	38	22	27	17	60	42	38	25

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infección del tracto urinario	18	10	8	3	3	4	5	4	5	3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición										
Disminución del apetito	22	15	12	13	7	7	11	10	9	5
Hiperglicemia	14	8	6	4	1	2	9	7	9	8
Hipocalcemia	14	9	6	5	1	2	6	4	4	5
Trastornos del sistema nervioso										
Dolor de cabeza	19	11	7	4	8	8	13	7	10	6
Parestesia	16	8	5	5	22	20	5	4	5	6
Neuropatía sensorial periférica	24	15	28	34	59	63	8	7	47	38
Trastornos vasculares										
Hipertensión ^e	13	7	10	3	10	5	8	2	9	3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos										
Tos ^f	30	18	16	8	17	9	30	15	27	14
Disnea ^g	32	20	13	5	19	16	21	12	21	11
Edema pulmonar ^h	1	0	2	<1	0	<1	2	1	0	1
Trastornos gastrointestinales										
Estreñimiento	41	36	18	18	51	49	29	25	20	16
Diarrea	57	46	24	25	19	17	43	25	32	22
Náuseas	32	23	21	21	30	24	24	14	14	11
Vómitos	17	12	17	16	16	10	17	5	11	4
Trastornos musculoesqueléticos y trastornos del tejido conjuntivo										
Dolor de espalda	34	26	14	12	11	10	18	17	14	10
Espasmos musculares	29	22	2	3	5	7	26	19	8	2
Trastornos generales y condiciones en el lugar de la administración										
Astenia	32	25	12	12	32	29	16	13	9	16
Resfrió	13	2	8	2	9	4	6	3	5	1
Fatiga	40	28	14	14	13	16	35	28	21	24
Edema periférico ⁱ	41	33	21	14	32	29	18	16	22	13
Pirexia	23	18	23	21	26	21	20	11	16	11

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd= Bortezomib-dexametasona

^a Incluye términos que los investigadores determinaron que están relacionados con la infusión.

^b Bronquiolitis, bronquitis, bronquitis bacteriana, bronquitis crónica, bronquitis viral, bronquiolitis por virus sincitial respiratorio, bronquitis por virus sincitial respiratorio, traqueobronquitis

^c Neumonía atípica, bronconeumonía, aspergilosis broncopulmonar, neumonía intersticial idiopática, neumonía lobar, infección pulmonar, infección por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neumonía, neumonía por aspiración, neumonía bacteriana, neumonía citomegaloviral, neumonía hemofílica, neumonía influenzal, neumonía por klebsiella, neumonía por legionella, neumonía viral por parainfluenza, neumonía neumocócica, neumonía pseudomónica, neumonía respiratoria sincitial viral, neumonía estafilocócica, neumonía estreptocócica, neumonía viral, micosis pulmonar, sepsis pulmonar.

^d Sinusitis aguda, amigdalitis aguda, rinitis bacteriana, epiglotitis, laringitis, laringitis bacteriana, laringitis viral, infección por Metapneumovirus, nasofaringitis, candidiasis orofaríngea, faringitis, faringitis estreptocócica, moniliasis respiratoria, infección por el virus sincitial respiratorio, infección del tracto respiratorio, infección viral del tracto respiratorio, rinitis, infección por rinovirus, sinusitis, faringitis estafilocócica, amigdalitis, traqueitis, infección del tracto respiratorio superior, infección bacteriana del tracto respiratorio superior, faringitis viral, rinitis viral, infección viral del tracto respiratorio superior.

^e Incremento de la presión arterial, hipertensión.

^f Tos alérgica, tos, tos productiva.

^g Disnea, disnea de esfuerzo.

^h Congestión pulmonar, edema pulmonar.

ⁱ Edema generalizado, edema gravitacional, edema, edema periférico, hinchazón periférica.

Tratamiento combinado con pomalidomida y dexametasona

Las reacciones adversas descritas reflejan la exposición a daratumumab IV, pomalidomida y dexametasona (D-Pd) durante una mediana de tratamiento de 6 meses (rango: 0.03 a 16.9 meses) en el estudio MMY1001. Las reacciones adversas más frecuentes (>10%) fueron reacciones relacionadas a la infusión, diarrea, náuseas, vómitos, fatiga, pirexia, edema periférico, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, espasmos musculares, dolor de cabeza, tos y disnea. Las reacciones adversas llevaron a la discontinuación del tratamiento en el 13% de los pacientes.

Las anomalías en los análisis de laboratorio que empeoraron durante los estudios del tratamiento combinado de daratumumab IV se describen en la Tabla 10.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 10: Anormalidades en los análisis hematológicos de laboratorio emergentes por el tratamiento (cualquier grado) en los estudios de daratumumab IV

	MMY3008		MMY3007		MMY3008		MMY3003		MMY3004		MMY1001
	D-Rd N=364	Rd N=365	D-VMP N=346	VMP N=354	D-VTd N=536	VTd N=538	D-Rd N=283	Rd N=281	D-Vd N=243	Vd N=237	D-Pd N=103
Anemia	47	57	47	50	36	35	52	57	48	56	57
Trombocitopenia	67	58	88	88	81	58	73	67	90	85	75
Neutropenia	91	77	86	87	63	41	92	87	58	40	95
Linfopenia	84	75	85	83	95	91	95	87	89	81	94
Leucopenia	90	82	94	94	82	57	92	81	72	48	96

Clave: D=Daratumumab intravenoso, Rd=Lenalidomida-dexametasona; VMP=Bortezomib-melfalán-prednisona; VTd=Bortezomib-talidomida-dexametasona; Vd=Bortezomib-dexametasona; Pd=pomalidomida-dexametasona.

Reacciones relacionadas a la infusión

En los estudios clínicos (monoterapia y tratamientos combinados; N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones relacionadas a la infusión de cualquier grado fue 9.1% con la primera inyección de la formulación SC de DARZALEX® SC (1800 mg, semana 1), 0.4% con la inyección de la semana 2 y 1.0% con las inyecciones posteriores. Se observaron RRI de grado 3 en el 1.4% de los pacientes. Ningún paciente tuvo RRI de Grado 4.

Los signos y síntomas de las RRI pueden incluir síntomas respiratorios, como congestión nasal, tos, irritación de garganta, rinitis alérgica, sibilancias así como pirexia, dolor de pecho, prurito, escalofríos, vómitos, náuseas e hipotensión. Ocurrieron reacciones severas, incluyendo broncoespasmo, hipoxia, disnea, hipertensión y taquicardia.

Reacciones en el lugar de la inyección (ISRs, por sus siglas en inglés)

En estudios clínicos (N=683) con la formulación SC de DARZALEX® SC, la incidencia de las reacciones en el lugar de la inyección de cualquier grado fue 8.9%. No hubo ISRs de Grado 3 o 4. Las ISRs más comunes (≥1%) fueron eritema, dolor, moretones, erupción, hemorragia prurito.

Infecciones

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron monoterapia con daratumumab, la incidencia de las infecciones fue similar entre la formulación SC de DARZALEX® SC (52.9%) frente a los grupos de daratumumab IV (50.0%). las infecciones de Grado 3 o 4 también ocurrieron con frecuencias similares entre la formulación SC de DARZALEX® SC (11.7%) y daratumumab IV (14.3%). La mayoría de las infecciones fueron manejables y rara vez llevaron a la discontinuación del tratamiento. La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más frecuente reportada en los estudios.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada de daratumumab IV, se reportaron infecciones de Grado 3 o 4 como se describe a continuación:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: DVd: 21%, Vd: 19%; D-Rd: 27%, Rd: 23%, D-Pd: 28%; D-Kda: 36%, Kda: 27%; D-Kdb: 21%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces a la semana
b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 23%, VMP: 15%; D-Rd: 32%, Rd: 23%; D-VTd: 22%, VTd: 20%.

La neumonía fue la infección severa (Grado 3 o 4) más comúnmente reportada de los estudios. En estudios con controlados con activo, las discontinuaciones del tratamiento

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



debido a infecciones ocurrieron en 1-4% de los pacientes. Las infecciones fatales fueron principalmente debido a neumonía y sepsis.

En pacientes con mieloma múltiple que recibieron terapia combinada con daratumumab intravenoso, las infecciones fatales (Grado 5) se reportaron como sigue:

Estudios de pacientes en recaída/refractarios: D-Vd: 1%, Vd: 2%; D-Rd: 2%, Rd: 1%; D-Pd: 2%; D-Kda: 5%, Kda: 3%; D-Kdb: 0%.

a donde carfilzomib 20/56 mg/m² se administró dos veces a la semana

b donde carfilzomib 20/70 mg/m² se administró una vez a la semana

Estudios de pacientes recientemente diagnosticados: D-VMP: 1%, VMP: 1%; D-Rd: 2%, Rd: 2%; D-VTd: 0%, VTd: 0%.

Otras reacciones adversas

Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos se describen en la Tabla 11.

Tabla 11: Otras reacciones adversas reportadas en pacientes tratados con daratumumab en estudios clínicos

Sistema de clasificación de órganos
Reacción adversa (%)
Infecciones e infestaciones
Infección por citomegalovirus ^a (1%), reactivación del virus de la hepatitis B (<1%)
Trastornos gastrointestinales
Pancreatitis ^b (1%)

^a Coriorretinitis por citomegalovirus, colitis por citomegalovirus, duodenitis por citomegalovirus, enteritis por citomegalovirus, enterocolitis por citomegalovirus, gastritis por citomegalovirus, gastroenteritis por citomegalovirus, infección gastrointestinal por citomegalovirus, hepatitis por citomegalovirus, infección por citomegalovirus, úlcera mucocutánea por citomegalovirus, mielomeningoradiculitis por citomegalovirus, miocarditis por citomegalovirus, esofagitis por citomegalovirus, pancreatitis por citomegalovirus, pericarditis por citomegalovirus, síndrome de citomegalovirus, infección del tracto urinario por citomegalovirus, viremia por citomegalovirus, infección por citomegalovirus diseminada, encefalitis por citomegalovirus, neumonía por citomegalovirus.

^b Pancreatitis, pancreatitis aguda, pancreatitis crónica, hiperamilasemia, pancreatitis obstructiva, incremento de lipasa

Otras poblaciones especiales

Ancianos

De los 3400 pacientes que recibieron daratumumab (n=683 SC; n=2 717 IV) a la dosis recomendada, el 38% tenía de 65 a menos de 75 años y el 16% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la efectividad basada en la edad. La incidencia de reacciones adversas severas fue mayor en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes (ver sección Reacciones adversas y Estudios clínicos). Entre los pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractarios (n=1827), las reacciones adversas graves más comunes que ocurrieron con mayor frecuencia en ancianos (≥ 65 años) fueron neumonía y sepsis. Entre los pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (n=777), la reacción adversa grave más común que ocurrió con mayor frecuencia en los ancianos (≥ 75 años) fue neumonía.

Datos posteriores a la comercialización

Adicionalmente a lo descrito anteriormente, las reacciones adversas identificadas durante la experiencia posterior a la comercialización con daratumumab se incluyeron en la Tabla 12. Las frecuencias se proporcionan de acuerdo a la siguiente convención:

Muy frecuente mayor o igual que 1/10

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuente mayor o igual que 1/100 a <1/10
 Poco frecuente mayor o igual que 1/1 000 a <1/100
 Raro mayor o igual que 1/10 000 a <1/1 000
 Muy raro <1/10 000, incluyendo reportes aislados
 Desconocido la frecuencia no puede ser estimada a partir de los datos disponibles

En la Tabla 12, las reacciones adversas se presentan por categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos.

Tabla 12: Reacciones adversas posteriores a la comercialización identificadas con daratumumab

Sistema de clasificación de órganos Reacción adversa	Categoría de frecuencia basada en la tasa de reportes espontáneos
Trastornos del sistema inmune Reacción anafiláctica	Raro

Interacciones:

Interacciones fármaco – fármaco

No se han realizado estudios formales de interacción fármaco-fármaco.

Como un anticuerpo monoclonal IgG1κ, es poco probable que la excreción renal y el metabolismo mediado por enzimas hepáticas de daratumumab intacto representen las principales rutas de eliminación. Como tal, no se espera que las variaciones en las enzimas metabolizadoras de fármacos afecten la eliminación de daratumumab. Debido a la alta afinidad a un epítipo único en CD38, no se prevé que daratumumab altere las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Las evaluaciones de la farmacocinética clínica de las formulaciones IV o SC de daratumumab y lenalidomida, pomalidomida, talidomida, bortezomib, melfalán, prednisona, carfilzomib, ciclofosfamida y dexametasona no indicaron interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante entre daratumumab y estos medicamentos de moléculas pequeñas.

Efectos de DARZALEX® SC sobre las pruebas de laboratorio

Interferencia con la prueba de antiglobulinas indirecta (Prueba de Coombs indirecta)

Daratumumab se une a CD38 en los glóbulos rojos e interfiere con las pruebas de compatibilidad, incluyendo el cribado de anticuerpos y la prueba cruzada. Los métodos que mitigan la interferencia de daratumumab incluyen el tratamiento de los glóbulos rojos reactivos con ditiotreitól (DTT) para interrumpir la unión o el genotipo de daratumumab. Dado que el sistema de grupo sanguíneo Kell también es sensible al tratamiento con DTT, se deben suministrar unidades Kell-negativas después de descartar o identificar a los anticuerpos utilizando glóbulos rojos tratados con DTT.

Interferencia con electroforesis de proteínas en suero y pruebas de inmunofijación

Daratumumab puede ser detectado en los ensayos de electroforesis (EF) e inmunofijación (IF) de proteínas en suero utilizados para monitorear las inmunoglobulinas monoclonales (proteína M). Esto puede conllevar a un falso positivo en los resultados de los ensayos de EF e IF en los pacientes con mieloma de proteína IgG kappa afectando a la evaluación inicial de la respuesta completa (RCs) de acuerdo al criterio del Grupo de Trabajo Internacional para Mieloma (IMWG, por sus siglas en inglés). En pacientes con muy buena respuesta parcial (MBRP) persistente, donde se sospecha la interferencia de daratumumab,

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



considerar el uso de un ensayo de IF específico para daratumumab para diferenciar daratumumab de cualquier proteína M endógena remanente en el suero del paciente para facilitar la determinación de una respuesta completa.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

DARZALEX® SC es solo para administración subcutánea. DARZALEX® SC tiene diferentes dosis e instrucciones de administración que daratumumab intravenoso. No administrar por vía intravenosa.

Se deben administrar medicamentos previos y posteriores a la inyección (ver sección Medicamentos concomitantes recomendados a continuación).

Para los pacientes que actualmente reciben una formulación intravenosa de daratumumab, la formulación subcutánea de DARZALEX™ puede usarse como una alternativa a la formulación de daratumumab intravenoso comenzando con la siguiente dosis programada.

Dosificación – Adultos (≥18 años)

Dosis recomendada para mieloma múltiple

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 1 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 4 semanas (por ejemplo: lenalidomida,) y para la monoterapia como se indica a continuación:

- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.
- Terapia de combinación con lenalidomida y bajas dosis de dexametasona para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.
- Monoterapia para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, según el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 1: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC para la monoterapia y en combinación con regímenes de dosificación de ciclos de 4 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
Semanas 9 a 24 ^a	Cada dos semanas (8 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX™, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 2 es para la terapia de combinación con bortezomib, melfalán y prednisona (regímenes de ciclos de 6 semanas) para pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado que no son aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

**Tabla 2: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, melfalán y prednisona ([VMP]; régimen de dosificación cíclicos de 6 semanas)**

Semanas	Esquema
Semana 1 a 6	Semanalmente (6 dosis en total)
Semana 7 a 54 ^a	Cada tres semanas (16 dosis en total)
Semana 55 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 7

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 55

Bortezomib se administra dos veces a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante el primer ciclo de 6 semanas, seguido de una vez a la semana en la semana 1, 2, 4 y 5 durante ocho ciclos más de 6 semanas. Para información sobre la dosis de VMP y el esquema de dosificación cuando se administra con DARZALEX® SC, ver sección Estudios clínicos.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 3 es para la terapia combinada con bortezomib, talidomida y dexametasona (regímenes de ciclos de 4 semanas) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple recientemente diagnosticado aptos para trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrados por vía subcutánea, durante aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 3: Esquema de dosificación de DARZALEX® SC en combinación con bortezomib, talidomida y dexametasona ([VTd]; régimen de dosificación cíclicos de 4 semanas)

Fase de tratamiento	Semanas	Esquema
Inducción	Semana 1 a 8	Semanalmente (8 dosis en total)
	Semana 9 a 16 ^a	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Detener para recibir quimioterapia de dosis alta y trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.		
Consolidación	Semana 1 a 8 ^b	Cada dos semanas (4 dosis en total)
Consolidación		

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 9

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 2 semanas se administra en la semana 1 al reiniciar el tratamiento después del trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Para las instrucciones de dosificación de los medicamentos administrados con DARZALEX® SC, ver la sección Estudios clínicos e información de prescripción del fabricante.

El esquema de dosificación de DARZALEX® SC en la Tabla 4 es para la terapia de combinación con regímenes de ciclos de 3 semanas (por ejemplo, bortezomib) para pacientes con mieloma múltiple en recaída/refractario.

La dosis recomendada es 1800 mg de DARZALEX® SC administrada por vía subcutánea, por aproximadamente 3-5 minutos, de acuerdo con el siguiente esquema de dosificación:

Tabla 4: Esquema de dosificación para DARZALEX® SC con regímenes de dosificación de ciclos de 3 semanas

Semanas	Esquema
Semanas 1 a 9	Semanalmente (9 dosis en total)
Semanas 10 a 24 ^a	Cada tres semanas (5 dosis en total)
Semana 25 en adelante hasta progresión de la enfermedad ^b	Cada cuatro semanas

^a La primera dosis del esquema de dosificación cada 3 semanas se administra en la semana 10

^b La primera dosis del esquema de dosificación cada 4 semanas se administra en la semana 25

Para las instrucciones de dosificación para los medicamentos administrados con, DARZALEX® SC ver la sección Estudios clínicos y la información de prescripción del fabricante.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis faltante(s)

Si se omite una dosis planificada de DARZALEX® SC, administrar la dosis tan pronto como sea posible y ajustar el esquema de dosificación consecuentemente, manteniendo el intervalo del tratamiento.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de DARZALEX® SC. Puede ser necesario retrasar la dosis para permitir la recuperación del recuento de células sanguíneas en el caso de toxicidad hematológica (ver sección Advertencias y precauciones). Para información relativa a los medicamentos que se administran en combinación con DARZALEX® SC, consultar la información para prescribir del fabricante.

DARZALEX® SC y manejo de las reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios clínicos, no se requirió modificación de la velocidad o la dosis de DARZALEX® SC para manejar las reacciones relacionadas con la infusión.

Medicamentos concomitantes recomendados

Medicamentos previos a la inyección

Los medicamentos previos a la inyección (oral o intravenoso) deben ser administrados para reducir el riesgo de reacciones relacionadas a la infusión (RRIs) a todos los pacientes 1-3 horas antes de cada inyección subcutánea de DARZALEX® SC de la siguiente manera:

- Corticosteroide (de acción prolongada o acción intermedia)

Monoterapia:

Metilprednisolona 100 mg, o equivalente. Después de la segunda inyección, puede reducirse la dosis del corticosteroide a metilprednisolona 60 mg.

Terapia de combinación:

Administrar 20 mg de dexametasona (o equivalente) antes de cada inyección de DARZALEX® SC. Cuando la dexametasona es el corticosteroide específico del régimen base, la dosis del tratamiento con dexametasona servirá como pre-medicación en los días de administración de DARZALEX® SC (ver sección Estudios clínicos).

No se deben tomar corticosteroides específicos adicionales del régimen base (por ejemplo, prednisona) en los días de administración de DARZALEX® SC cuando los pacientes hayan recibido dexametasona (o equivalente) como una premedicación.

- Antipiréticos (650 a 1000 mg de paracetamol/acetaminofén).
- Antihistamínico (25 a 50 mg de difenhidramina o equivalente).

Medicamentos posteriores a la inyección

Administrar el medicamento después de la inyección para reducir el RRIs retardadas, de la siguiente manera:

Monoterapia:

Administrar el corticosteroide oral (20 mg de metilprednisolona o dosis equivalente de un corticosteroide de acción intermedia o acción prolongada de acuerdo con los estándares locales) en cada uno de los 2 días siguientes de todas las inyecciones de DARZALEX® SC (iniciando el día después de la inyección).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Terapia de combinación:

Considerar la administración de metilprednisolona oral a dosis baja (≤ 20 mg) o equivalente el día después de la inyección de DARZALEX® SC.

Sin embargo, si se administra un corticosteroide específico del régimen base (por ejemplo, dexametasona, prednisona) el día después de la inyección de DARZALEX® SC, pueden no ser necesarios medicamentos adicionales después de la inyección (ver sección Estudios clínicos).

Si el paciente no experimenta RRI's importantes después de las primeras tres inyecciones, se pueden discontinuar los corticosteroides posteriores a la inyección (excluyendo cualquier régimen base de corticosteroides).

Adicionalmente, para los pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, considerar el uso de medicamentos posteriores a la inyección incluyendo broncodilatadores de acción corta y prolongada, y corticosteroides inhalados. Después de las primeras cuatro inyecciones, si el paciente no experimenta RRI's importantes, estos medicamentos inhalados posteriores a la inyección pueden ser discontinuados a discreción del médico.

Profilaxis para la reactivación del virus herpes zóster

Se debe considerar profilaxis antiviral para la prevención de la reactivación del virus herpes zóster.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de 17 años de edad y menores)

La seguridad y la eficacia de DARZALEX® SC no han sido establecidas en los pacientes pediátricos.

Ancianos (de 65 años de edad y mayores)

No se consideran necesarios ajustes en las dosis en pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia renal. Basado en los análisis farmacocinéticos (PK) poblacionales, no es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios formales de daratumumab en pacientes con insuficiencia hepática. Es improbable que los cambios en la función hepática tengan algún efecto en la eliminación de daratumumab ya que las moléculas de la IgG1 tales como daratumumab no son metabolizadas a través de las vías hepáticas. No es necesario ajustar la dosificación para los pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021013900 emitido mediante Acta No. 14 de 2021 numeral 3.3.2.1 SEMNNIMB, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 26 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211097826

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Información para prescribir versión 26 de octubre de 2020 allegado mediante radicado No. 20211097826

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.3.3. Nueva concentración

3.3.3.1. SKYRIZI® RISANKIZUMAB 150 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE

Expediente : 20213537
Radicado : 20211217329
Fecha : 15/10/2021
Interesado : Abbvie S.A.S.

Composición:

Cada ml contiene 150 mg de Risankizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

SKYRIZI está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa de moderada a grave en pacientes de 16 años de edad en adelante.

Contraindicaciones: Ninguna

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad: para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Infecciones

SKYRIZI puede aumentar el riesgo de infecciones.

En pacientes con una infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes, se deben tener en cuenta los riesgos y beneficios antes de prescribir SKYRIZI. Se debe indicar a los pacientes que consulten al médico si experimentan signos o síntomas de infección de importancia clínica. Si un paciente desarrolla una infección de este tipo o no responde a la terapia estándar para la infección, se debe monitorear de cerca y no se le debe administrar SKYRIZI hasta que la infección se resuelva.

Tuberculosis

En los estudios clínicos de psoriasis de fase III, de los 72 sujetos con tuberculosis (TB) latente que recibían tratamiento de forma simultánea con SKYRIZI y profilaxis apropiada para la TB durante los estudios, ninguno desarrolló TB activa durante el seguimiento medio de 61 semanas con risankizumab. En pacientes con TB latente, considere una terapia anti-TB antes de comenzar a administrar SKYRIZI. SKYRIZI no se debe administrar a pacientes con TB activa.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vacunación

Antes de iniciar la terapia con SKYRIZI, se debe considerar aplicar todas las vacunas adecuadas de acuerdo con las directrices de vacunación actuales. SKYRIZI no se debe administrar con vacunas vivas. No hay datos disponibles sobre la respuesta a vacunas vivas o inactivadas.

Reacciones adversas:

Experiencia en Ensayos Clínicos

Psoriasis en placa

En total, 2234 sujetos recibieron tratamiento con SKYRIZI en estudios clínicos de desarrollo en psoriasis en placa, lo que representa 2167 años-sujeto de exposición. De estos, 1208 sujetos con psoriasis fueron expuestos a SKYRIZI durante al menos un año.

Los datos de estudios controlados con placebo y con tratamiento activo se agruparon para evaluar la seguridad de SKYRIZI hasta por 16 semanas. En total, se evaluaron 1306 sujetos en el grupo de SKYRIZI 150 mg. Se presentaron eventos adversos serios en 2.4 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (9.9 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 4.0 % de los sujetos del grupo de placebo (17.4 eventos por cada 100 años-sujeto), 5.0 % para el grupo de ustekinumab (18.4 eventos por cada 100 años-sujeto) y 3.0 % para el grupo de adalimumab (14.7 eventos por cada 100 años-sujeto).

Los eventos adversos de SKYRIZI en los estudios clínicos (Tabla 1) se enumeran por clasificación por órganos y sistemas del MedDRA y se basan en la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy raro ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas al medicamento en estudios clínicos

Categoría por órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Muy frecuente	Infecciones de las vías respiratorias superioresa
	Frecuente	Dermatofitosisb
	Poco frecuente	Foliculitisc
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Cefaleac
Trastornos generales y afecciones en el sitio de inyección	Frecuente	Fatigad Reacciones en el sitio de inyeccióne
a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis b Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, onicomicosis c Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal d Incluye: fatiga, astenia e Incluye: equimosis, eritema, hematoma, hemorragia, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón en el sitio de inyección		

La Tabla 1 resume las reacciones adversas que se presentaron a una tasa de mínimo 1 % y a una tasa más alta en el grupo de SKYRIZI que en el grupo de placebo durante el periodo controlado de 16 semanas de estudios clínicos combinados.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 1. Reacciones adversas que se presentan en ≥ 1 % de los sujetos con SKYRIZI hasta la semana 16

Reacciones adversas	SKYRIZI ^{1,2,4} N = 1306 n (%)	Placebo ^{1,2} N = 300 n (%)	Ustekinumab ^{1,3} N = 239 n (%)	Adalimumab ⁴ N = 304 n (%)
Infecciones de las vías respiratorias superiores ^a	170 (13.0)	29 (9.7)	28 (11.7)	42 (13.8)
Cefalea ^b	46 (3.5)	6 (2.0)	9 (3.8)	20 (6.6)
Fatiga ^c	33 (2.5)	3 (1.0)	7 (2.9)	8 (2.6)
Reacciones en el sitio de inyección ^d	19 (1.5)	3 (1.0)	9 (3.8)	17 (5.6)
Dermatofitosis ^e	15 (1.1)	1 (0.3)	1 (0.4)	2 (0.7)

a Incluye: infección de las vías respiratorias (viral, bacteriana o no especificada), sinusitis (incluida la aguda), rinitis, rinofaringitis, faringitis (incluida la viral), amigdalitis
b Incluye: cefalea, cefalea tensional, cefalea sinusal, cefalea cervicogénica
c Incluye: fatiga, astenia
d Incluye: equimosis, eritema, extravasación, hematoma, hemorragia, infección, irritación, inflamación, irritación, dolor, prurito, reacción, hinchazón, calor en el sitio de inyección
e Incluye: tiña del pie, tiña inguinal, tiña corporal, tiña versicolor, tiña de las manos, dermatofitosis, onicomicosis
1 Incluye datos de los estudios ULTIMMA-1 y ULTIMMA-2
2 Incluye datos del estudio IMMSTANCE
3 Incluye datos del estudio 1311.2 de fase II
4 Incluye datos del estudio IMMVENT

La foliculitis fue la reacción adversa que se presentó en <1 % pero en >0.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI y a una tasa más alta que en el grupo de placebo hasta la semana 16.

Reacciones adversas específicas

Infecciones

En las primeras 16 semanas, se presentaron infecciones en el 22.1 % de los sujetos del grupo de SKYRIZI (90.8 eventos por cada 100 años-sujeto) en comparación con 14.7 % de los pacientes del grupo de placebo (56.5 eventos por cada 100 años-sujeto), 20.9 % de los sujetos en el grupo de ustekinumab (87.0 eventos por cada 100 años-sujetos) y 24.3 % de los sujetos en el grupo de adalimumab (104.2 eventos por cada 100 años-sujeto). La mayoría de los casos fueron no serios y de severidad leve a moderada y no conllevaron la discontinuación de SKYRIZI.

A lo largo de todo el programa de psoriasis, incluida la exposición prolongada a SKYRIZI, la tasa de infecciones (75.5 eventos por cada 100 años-sujeto) fue similar a la que se observó durante las primeras 16 semanas de tratamiento.

Seguridad a largo plazo

Hasta la semana 52, la frecuencia de las reacciones adversas fue similar al perfil de seguridad observado durante las primeras 16 semanas de tratamiento. Hasta la semana 52, las tasas ajustadas por la exposición de los eventos adversos serios por cada 100 años-sujeto fueron 9.4 para los sujetos que recibieron SKYRIZI y 10.9 para los que recibieron ustekinumab. En los sujetos expuestos a SKYRIZI durante máximo 77 semanas, no se



identificaron reacciones adversas nuevas en comparación con las primeras 16 semanas de tratamiento.

Artritis psoriásica

En general, el perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con SKYRIZI fue coherente con el perfil de seguridad observado en pacientes con psoriasis en placa.

Enfermedad de Crohn

El perfil de reacciones adversas al medicamento observado en pacientes con enfermedad de Crohn tratados con SKYRIZI fue coherente con el observado en pacientes con psoriasis en placas. No se identificaron nuevas reacciones adversas en los estudios clínicos de la enfermedad de Crohn con SKYRIZI.

La mayoría de las infecciones no fueron graves y tuvieron un grado de severidad de leve a moderado, y no provocaron la interrupción de SKYRIZI.

La tasa de infecciones en los datos agrupados de los estudios de inducción de 12 semanas fue de 83.3 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos tratados con 600 mg IV de SKYRIZI en comparación con 117.7 eventos por cada 100 años-sujeto en placebo. La tasa de infecciones graves fue de 3.4 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos tratados con 600 mg IV de SKYRIZI en comparación con 16.7 eventos por cada 100 años-sujeto con el placebo.

El índice de infecciones en el estudio de mantenimiento de 52 semanas fue de 57.7 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos tratados con 360 mg SC de SKYRIZI después de la inducción con SKYRIZI, en comparación con 76.0 eventos por cada 100 años-sujeto en sujetos que recibieron placebo después de la inducción con SKYRIZI. El índice de infecciones graves fue de 6.0 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos tratados con 360 mg SC de SKYRIZI después de la inducción con SKYRIZI en comparación con 5.0 eventos por cada 100 años-sujeto en los sujetos que recibieron placebo después de la inducción con SKYRIZI.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad con SKYRIZI. La detección de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de reacciones positivas al anticuerpo (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse afectada por varios factores, entre ellos la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el cronograma de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra risankizumab frente a la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erradas.

Psoriasis en placa

En los sujetos tratados con la dosis clínica recomendada de SKYRIZI durante máximo 52 semanas en ensayos clínicos de psoriasis, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes derivados del tratamiento en el 24 % (263/1079) y el 14 % (150/1079) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Artritis psoriásica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para los sujetos tratados con SKYRIZI a la dosis clínica recomendada durante máximo 28 semanas en estudios clínicos de artritis psoriásica, se detectaron anticuerpos antimedicamento y anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento en el 12.1 % (79/652) y 0 % (0/652) de los sujetos evaluados, respectivamente.

Enfermedad de Crohn

En el caso de los sujetos tratados con SKYRIZI en las dosis recomendadas de inducción IV y de mantenimiento SC durante un máximo de 64 semanas en estudios clínicos con CD, se detectaron anticuerpos contra el fármaco emergentes del tratamiento y anticuerpos neutralizantes en un 3.4 % (2/58) y un 0 % (0/58) de los sujetos evaluados, respectivamente.

En todas las indicaciones, los anticuerpos contra el risankizumab, incluidos los anticuerpos neutralizantes, no se asociaron con cambios en la respuesta clínica o la seguridad.

Interacciones:

No se espera que SKYRIZI sea metabolizado por enzimas hepáticas o experimente eliminación renal. No se esperan interacciones farmacológicas entre SKYRIZI e inhibidores/inductores de enzimas metabolizadoras de medicamentos.

Con base en los resultados de un estudio de interacción farmacológica en sujetos con psoriasis en placa y análisis farmacocinéticos poblacionales en psoriasis en placa, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn, risankizumab no causa ni se ve afectado por interacciones farmacológicas.

No se requiere ningún ajuste de la dosis cuando risankizumab se administra de forma concomitante con sustratos del citocromo P450.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Posología recomendada

La dosis recomendada es de 600 mg administrados mediante infusión intravenosa (IV) en las semanas 0, 4 y 8, seguida de 360 mg administrados por inyección subcutánea (SC) en la semana 12 y cada 8 semanas a partir de entonces.

Dosis omitida

Si se omite una dosis, adminístrela lo más pronto posible. Posteriormente, retome la dosificación a la hora normal programada.

Dosificación en Poblaciones Especiales

Pediatría

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de SKYRIZI en pacientes con enfermedad de Crohn menores de 16 años.

Geriatría

No se requiere ajuste de la dosis

Insuficiencia Renal o Hepática

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se llevaron a cabo estudios específicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática o renal sobre la farmacocinética de SKYRIZI. En general, no se espera que estas afecciones tengan algún efecto significativo sobre la farmacocinética de los anticuerpos monoclonales y no se consideran necesarios los ajustes de la dosis.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Declaración de nueva entidad química, con protección de datos bajo el decreto 2085 de 2002.
- Inserto versión CCDS 05181021; Octubre 2021 allegado mediante radicado No. 20211217329
- Información para prescribir versión CCDS 05181021; Octubre 2021 allegado mediante radicado No. 20211217329

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4. MODIFICACIÓN DE INDICACIONES

3.4.1. Medicamentos de síntesis

3.4.1.1 GALVUS MET 50 mg / 500 mg

Expediente : 20003706
Radicado : 20191200932 / 20201120856
Fecha : 14/07/2020
Interesado : Novartis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50mg de Vildagliptina y 500mg de Metformina
Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

Galvus met está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

Galvus met está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

Galvus met está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Galvus met también está indicado como tratamiento en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta, ejercicio y metformina, que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

Contraindicaciones:

Pacientes con disfunción renal

- galvus met está contraindicado en los pacientes con disfunción renal grave (fg <30 ml/min)

Acidosis metabólica

- galvus met está contraindicado en los pacientes con acidosis metabólica aguda o crónica, incluidas la acidosis láctica y la cetoacidosis diabética, con o sin coma. La cetoacidosis diabética debe tratarse con insulina.

-

Advertencias y precauciones

Clorhidrato de metformina

Acidosis láctica

La acidosis láctica es una complicación metabólica muy rara pero grave que, en la mayoría de los casos, aparece en casos de deterioro agudo de la función renal, cardioneumopatía o septicemia. El deterioro agudo de la función renal conduce a una acumulación de metformina, que aumenta el riesgo de acidosis láctica.

En caso de deshidratación (p. Ej., por diarrea o vómitos intensos, fiebre o disminución del aporte de líquidos), el paciente debe suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico.

Los medicamentos que puedan provocar un deterioro agudo de la función renal (como los antihipertensores, diuréticos o aine) deben comenzarse a administrar con cautela en los pacientes que reciban productos con metformina (como galvus met). Otros factores de riesgo para la acidosis láctica son el consumo excesivo de alcohol, la disfunción hepática, la diabetes inadecuadamente controlada, la cetosis, el ayuno prolongado y cualquier cuadro asociado a hipoxia, así como el uso simultáneo de medicamentos que puedan causar acidosis láctica

Diagnóstico de acidosis láctica

Deberá informarse a los pacientes y cuidadores del riesgo de acidosis láctica. La acidosis láctica se caracteriza por disnea acidótica, dolor abdominal, calambres musculares, astenia e hipotermia, seguidos por coma. Si aparecen síntomas que hagan sospechar una acidosis láctica, el paciente deberá suspender la administración de productos con metformina (como galvus met) y acudir inmediatamente al médico. Las anomalías diagnósticas de laboratorio son una disminución del ph sanguíneo (<7,35), un aumento de las concentraciones plasmáticas de lactato (>5 mmol/l) y un aumento del desequilibrio aniónico (anion gap) y del cociente lactato/piruvato. Ante la sospecha de acidosis metabólica debe suspenderse la administración de los fármacos que contienen metformina (como galvus met) y hospitalizar de inmediato al paciente

Supervisión de la función renal

Antes del inicio del tratamiento con productos que contengan metformina, y posteriormente de forma periódica, se debe evaluar la filtración glomerular (fg). Los productos que contienen metformina (como galvus met) están contraindicados en pacientes con una fg <30 ml/min, y su administración debe suspenderse temporalmente ante situaciones que alteren la función renal

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2020018994 de 11 de Junio de 2020, en el sentido de:

Solicita que el texto de las indicaciones detallado en la parte considerativa se ajuste a lo solicitado mediante escrito No. 20191200932 de 11 de octubre de 2019, toda vez que la información allí consignada contiene el soporte clínico necesario para apoyar una evaluación positiva del balance riesgo/beneficio para el uso del producto de la referencia como terapia inicial en pacientes con DMT2 cuya diabetes no se controla con dieta y ejercicio solamente.

Así las cosas, el texto de las indicaciones que debe figurar en el acto administrativo es el siguiente:

Nuevas Indicaciones:

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2:

GalvusMet está indicado como complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con clorhidrato de metformina o vildagliptina en monoterapia, o que ya están recibiendo ambos fármacos en comprimidos separados.

GalvusMet está indicado en asociación con una sulfonilúrea (es decir, en triterapia), como complemento de la dieta y el ejercicio, en pacientes que no han conseguido un control adecuado con metformina y una sulfonilúrea.

GalvusMet está indicado en el tratamiento de la diabetes tipo 2 en combinación con insulina (es decir, en triterapia), cuando la dieta y el ejercicio y una dosis estable de insulina y metformina no resultan en un control adecuado de la glucemia.

Galvus Met también está indicado como tratamiento inicial en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 que no han conseguido un control adecuado de la diabetes con la dieta y el ejercicio solamente, y que presentan hemoglobina glicosilada entre 7.6 y 9.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.2. FERROVITAL NF

Expediente : 230049
Radicado : 20201186475 / 20211169865
Fecha : 24/08/2021
Interesado : Tecnofar TQ S.A.S.

Composición:

Cada 100 mL de solución contiene:

200 mg de Gluconato ferroso equivalente a Hierro elemental
111 mg de Nicotinamida
58 mg de Piridoxina clorhidrato equivalente a Piridoxina (Vitamina B6)
21.4 mg de Tiamina clorhidrato equivalente a Tiamina (Vitamina B1)
11.2 mg de Riboflavina (Vitamina B2)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Solución

Indicaciones: (Del Registro)

Suplemento multivitaminico con hierro.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a los componentes, úlcera gástrica, anastomosis gastrointestinal, estado de sobrecarga de hierro.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005908 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 numeral 3.4.1.9, con el fin de continuar con la aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia.

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

Tratamiento y prevención de la anemia.

Nueva dosificación / grupo etario:

Adultos: 15 mL al día. Esta dosis puede ser administrada en tres tomas de 5 mL a lo largo del día.

Niños mayores de 1 año: 10 mL al día. Esta dosis puede ser administrada en tres tomas de 5 mL a lo largo del día.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.3. PLAVIX® 75 mg

Expediente : 227428
Radicado : 20211170483
Fecha : 25/08/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 75 mg de Clopidogrel

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Antiagregante plaquetario. Indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular acv isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un acv isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida. Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angína inestable/infarto de miocardio de onda no -q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



elevación del segmento st. prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular: en pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la vitamina k (avk) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con aas está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

- " hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus excipientes.
- " insuficiencia hepática grave.
- " hemorragia patológica activa, como úlcera péptica o hemorragia intracraneal.

Nuevas advertencias y precauciones:

Sangrado y desórdenes hematológicos

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas. Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína iib/iiia, antiinflamatorios no esteroideos (aines), o inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroides) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con aas, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

Accidente cerebrovascular isquémico (acvi) reciente

En pacientes con accidente isquémico transitorio reciente o accidente cerebrovascular (acv), quienes están en alto riesgo de sufrir eventos isquémicos recurrentes, la combinación de aas y clopidogrel ha demostrado un incremento de sangrado mayor. Por lo tanto esta combinación se debe realizar con precaución, fuera de situaciones clínicas donde la combinación ha demostrado ser beneficiosa.

Púrpura trombocitopénica trombótica (ptt)

Púrpura trombocitopénica trombótica (ptt) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. Ptt es una condición potencialmente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aptt, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, debe considerarse la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por un especialista, y debe suspenderse el clopidogrel.

Citocromo p450 2c19 (cyp2c19)

Farmacogenética: en pacientes metabolizadores lentos por la vía cyp2c19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (icp), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de cyp2c19 (véase farmacocinética, sección acción farmacológica). Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo cyp2c19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía cyp2c19 disminuido.

Reacción cruzada entre tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas han sido reportadas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia.

Pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada

Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Excipientes

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Lactosa: este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Aceite de ricino: este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han realizado estudios de reproducción en ratas en dosis de hasta 500 mg/kg al día, y en conejos en dosis de hasta 300 mg/kg al día, y no se ha demostrado evidencia de disminución de la fertilidad o daño para el feto, debidos a clopidogrel. No se dispone, sin embargo, de estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Puesto que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, este medicamento no debe usarse durante el embarazo, a menos que, en opinión del médico, exista una clara necesidad.

Lactancia

Estudios en ratas han mostrado que clopidogrel y/o sus metabolitos se excretan en la leche. Se desconoce si este compuesto se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y al potencial de reacciones adversas graves en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en consideración la importancia del medicamento para la madre lactante.

Efecto sobre la habilidad de conducir y el uso de máquinas

No se observó deterioro de la habilidad para conducir o del rendimiento psicomotor, luego de la administración de clopidogrel.

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 dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de interacciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211170483
- Información para Prescribir allegada mediante radicado No. 20211170483

Nuevas indicaciones

Antiagregante plaquetario.

Plavix® está indicado para la reducción de la tasa de eventos aterotrombóticos (infarto de miocardio, ataque cerebrovascular ACV isquémico o muerte vascular) en pacientes con aterosclerosis documentada por un ACV isquémico o infarto de miocardio recientes, o enfermedad arterial periférica establecida.

Tratamiento de los síndromes coronarios agudos: angina inestable/infarto de miocardio de onda no -Q-, prevención de eventos aterotrombóticos en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

Pacientes adultos con Ataque Isquémico Transitorio (AIT) de moderado a alto riesgo de puntuación ABCD2 ≥ 4 (Edad, Presión arterial, Características clínicas, Duración y Diagnóstico de diabetes mellitus) o Accidente Cerebrovascular Isquémico (ACVI) menor de moderado a alto riesgo con NIHSS ≤ 3 (Escala de accidentes cerebrovasculares de los Institutos Nacionales de la Salud) dentro de las 24 horas del evento de AIT o ACVI.

Prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos en pacientes adultos con fibrilación auricular que tiene al menos un factor de riesgo para eventos vasculares, que no son elegibles para el tratamiento con antagonistas de la Vitamina K (AVK) y que tienen un índice de hemorragia bajo, clopidogrel en combinación con AAS está indicado para la prevención de eventos aterotrombóticos y tromboembólicos, incluyendo accidente cerebrovascular.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario

General

IM reciente, ACV reciente o EVP establecida:

Clopidogrel debe administrarse como una dosis única diaria de 75 mg.

Síndromes coronarios agudos:

En pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST (angina inestable / IM sin onda Q), clopidogrel debe iniciarse con una dosis de carga única de 300 mg y continuar luego con una dosis diaria de 75 mg. Debe iniciarse y continuarse con Ácido Acetil Salicílico (AAS) (75 mg hasta 325 mg una vez al día) en combinación con clopidogrel. En el estudio CURE, la mayoría de pacientes con Síndromes Coronarios Agudos recibieron también heparina. En pacientes con Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, la dosis recomendada de clopidogrel es de 75 mg diarios una vez al día, administrada en combinación con AAS, con o sin trombolíticos. Clopidogrel puede iniciarse con o sin una dosis de carga (en CLARITY se utilizaron 300 mg).

Pacientes adultos con AIT de moderado a alto riesgo o ACVI menor:

Los pacientes adultos con AIT de riesgo moderado a alto (puntuación ABCD2 ≥ 4) o ACVI menor (NIHSS ≤ 3) deben recibir una dosis de carga de clopidogrel de 300 mg seguida de clopidogrel de 75 mg una vez al día y AAS (75 mg - 100 mg una vez al día). El tratamiento con clopidogrel y AAS debe iniciarse dentro de las 24 horas siguientes al evento y continuarse durante 21 días, seguido de una terapia antiplaquetaria única.

Fibrilación Auricular

Clopidogrel debe ser administrado como una dosis diaria de 75mg. AAS (75-100 mg diarios) AAS debe ser iniciado y continuado en combinación con clopidogrel.

Farmacogenética:

La condición de metabolizador lento de la vía CYP2C19 se asocia con una disminución de la respuesta antiplaquetaria al clopidogrel. Un régimen de dosis más altas (600 mg de dosis de carga seguido de 150 mg una vez al día) en metabolizadores lentos incrementa la respuesta antiplaquetaria (ver Sección 5 de farmacocinética y farmacogenética). Considere el uso de dosis altas de clopidogrel en pacientes que sean metabolizadores lentos de la vía CYP2C19. Un régimen de dosis apropiado para esta población de pacientes no ha sido establecido por el resultado de un estudio clínico.

Poblaciones especiales:

Niños: La seguridad y efectividad en poblaciones pediátricas no se ha establecido. Un estudio aleatorizado, controlado con placebo (CLARINET) no demostró el beneficio clínico de clopidogrel en neonatos e infantes con enfermedad cardíaca congénita cianozante con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa. En este estudio de 906 pacientes pediátricos (neonatos e infantes) con enfermedad congénita cianozante del corazón con fistula arterial sistémico pulmonar paliativa fueron aleatorizados a recibir clopidogrel 0.2 mg/kg/día (n=467) o placebo (n=439) al tiempo con terapia de base hasta el momento de la segunda etapa de la cirugía. El tiempo promedio entre la derivación paliativa y la primera administración de la medicación del estudio fue de 20 días. Aproximadamente el 88% de los pacientes recibieron ASA concomitante (rango de 1 – 23 mg/kg/día). No hubo diferencia significativa entre los grupos en el resultado del criterio de evaluación primario compuesto por muerte, trombosis de la fistula o intervenciones cardíacas antes de 120 días de edad seguida a un evento considerado como de naturaleza trombótica (89 [19,1%] para el grupo de clopidogrel y 90 [20,5%] para el grupo de placebo. El sangrado fue la reacción adversa

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



más frecuentemente reportado en ambos grupos: clopidogrel y placebo; sin embargo, no hubo una diferencia significativa en la tasa de sangrado entre ambos grupos.

Ancianos: no se requiere ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

Compromiso hepático: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Compromiso renal: No es necesario realizar ajuste de la dosis.

Nuevas precauciones y advertencias:

Sangrado y desórdenes hematológicos

Debido al riesgo de sangrado y de reacciones hematológicas adversas, en caso de síntomas clínicos que sugieran sangrado en el curso del tratamiento, deberá considerarse rápidamente la realización del hemograma y/o otras pruebas, que se consideren apropiadas (Léase "Reacciones Adversas"). Debido al incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel, debe realizarse con precaución.

Al igual que ocurre con otros agentes antiplaquetarios, clopidogrel deberá administrarse con precaución en pacientes con riesgo de sangrado por traumatismo, cirugía u otras patologías y en pacientes que están recibiendo tratamiento con ácido acetil salicílico, heparinas, inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), o Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, o inductores fuertes del CYP2C19. Si el paciente debe someterse a una cirugía programada y no se desea un efecto antiplaquetario, clopidogrel debe ser discontinuado 5 a 7 días antes de la intervención.

Clopidogrel prolonga el tiempo de sangría y debe ser utilizado con precaución en pacientes con lesiones con tendencia al sangrado (particularmente gastrointestinal e intraocular). Los medicamentos que pueden inducir lesiones gastrointestinales (tales como ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroides) deben ser usados con precaución en pacientes que toman clopidogrel.

Se debe advertir a los pacientes, que cuando se está en tratamiento con clopidogrel solo o en combinación con AAS, un sangrado puede llevar más tiempo del habitual en detenerse e indicarles que deberán reportar a su médico de cualquier sangrado no habitual (sitio o duración). Antes de programar cualquier cirugía y de iniciar un tratamiento con cualquier otro medicamento, los pacientes deberán informar a su médico y a su odontólogo que están tomando clopidogrel.

Accidente cerebrovascular isquémico (ACVI) reciente

Inicio de la terapia

- En los pacientes con un ACVI menor agudo o un AIT de riesgo moderado a alto, el tratamiento antiplaquetario dual (clopidogrel y AAS) debe iniciarse a más tardar 24 horas después del inicio del evento.

- No hay datos sobre el beneficio-riesgo de la terapia antiplaquetaria dual a corto plazo en pacientes con ACVI menor agudo o AIT de riesgo moderado a alto, con antecedentes de hemorragia intracraneal (no traumática).

- Pacientes con ACVI no menor (NIHSS >4)

En vista de la falta de datos, no se recomienda el uso de la terapia antiplaquetaria dual (véase la sección de Indicaciones).

- En los pacientes con ACVI no menor, la monoterapia con clopidogrel debe iniciarse sólo después de los primeros 7 días del evento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ACVI menor reciente o AIT de moderado a alto riesgo en pacientes para los que está indicada o planificada una intervención

No hay datos que apoyen el uso de la terapia antiplaquetaria dual en pacientes en los que está indicado el tratamiento con endarterectomía carotídea o trombectomía intravascular, o en pacientes a los que se les planea aplicar trombólisis o terapia anticoagulante. El tratamiento antiplaquetario doble no se recomienda en estas situaciones.

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)

Púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) ha sido reportada muy raramente tras la administración de clopidogrel, en ocasiones después de un tratamiento corto. Esta es caracterizada por trombocitopenia y anemia hemolítica microangiopática asociada con alteraciones neurológicas, disfunción renal o fiebre. PTT es una condición potencialmente mortal que requiere tratamiento inmediato incluyendo plasmaféresis (intercambio de plasma).

Hemofilia Adquirida:

Se ha reportado hemofilia adquirida después de la utilización de clopidogrel. En casos confirmados de prolongación aislada del tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, por su sigla en inglés), con o sin sangrado, debe considerarse la posibilidad de hemofilia adquirida. Los pacientes con diagnóstico confirmado de hemofilia adquirida deben ser manejados y tratados por un especialista, y debe suspenderse el clopidogrel.

Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)

Farmacogenética: En pacientes metabolizadores lentos por la vía CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas, forma menos metabolito activo de clopidogrel y tiene un efecto menor sobre la función plaquetaria.

Los metabolizadores lentos, con síndrome coronario agudo o que van a intervención coronaria percutánea (ICP), tratados con clopidogrel en las dosis recomendadas, pueden presentar mayor tasa de eventos cardiovasculares que los pacientes con función normal de CYP2C19 (véase Farmacocinética, Sección Acción Farmacológica).

Es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad del CYP2C19 dé lugar a un aumento de los niveles del metabolito activo de clopidogrel y pueda potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de inductores fuertes del CYP2C19 (Véase interacciones medicamentosas y otras formas de interacción). Hay disponibles pruebas para identificar el genotipo CYP2C19 de los pacientes. Estas pruebas se pueden utilizar como una ayuda en la determinación de la estrategia terapéutica. Considerar el uso de dosis mayores de clopidogrel en pacientes con conocimiento que son metabolizadores lentos por la vía CYP2C19 disminuido (Léase Farmacogenética; Posología y Modo de administración).

Reacción cruzada entre Tienopiridinas

Debe evaluarse el historial de hipersensibilidad del paciente a otras tienopiridinas (como ticlopidina, prasugrel) dado que reacciones alérgicas cruzadas con otras tienopiridinas han sido reportadas. Las tienopiridinas pueden causar reacciones alérgicas moderadas a severas tales como, rash, angioedema o reacciones hematológicas tales como trombocitopenia y neutropenia.

Pacientes que han desarrollado reacciones alérgicas y/o hematológicas previas a una tienopiridina pueden tener un incremento en el riesgo de desarrollo de la misma u otra reacción a otra tienopiridina. Se recomienda la monitorización de la reactividad cruzada

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal

La experiencia terapéutica con clopidogrel es limitada en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto clopidogrel debe ser usado con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

En pacientes con enfermedad hepática moderada, quienes pueden tener diátesis hemorrágica, la experiencia con clopidogrel es limitada. Por tanto, clopidogrel debe usarse con precaución en esta población de pacientes.

Excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Tener en cuenta en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus.

Aceite de ricino: Este medicamento puede producir molestias de estómago y diarrea.

Nuevas interacciones:

Medicamentos asociados con riesgo de sangrado: existe un mayor riesgo de sangrado debido al potencial efecto aditivo. La administración concomitante de medicamentos asociados con riesgo de sangrado debe realizarse con precaución

Trombolíticos: La seguridad de la administración concomitante de clopidogrel, trombolíticos y heparina se evaluó en pacientes con infarto agudo de miocardio. La incidencia de sangrado clínicamente significativo fue similar a la observada cuando trombolíticos y heparina fueron administrados con ácido acetilsalicílico.

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa: Puesto que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel e inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes inyectables: En un estudio clínico realizado en sujetos sanos, clopidogrel no requirió modificación de la dosis de heparina ni alteró el efecto de heparina sobre la coagulación. La coadministración de heparina no tuvo efecto sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por clopidogrel. Ya que es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y heparina, su uso concomitante debe hacerse con precaución.

Anticoagulantes orales: A causa del incremento del riesgo de sangrado, la administración concomitante de warfarina y clopidogrel debe hacerse con precaución.

Ácido acetilsalicílico: El ácido acetilsalicílico no modifica la inhibición mediada por clopidogrel de la agregación plaquetaria inducida por ADP, pero clopidogrel potencia el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria inducida por colágeno. Sin embargo, la administración concomitante de 500 mg de ácido acetilsalicílico, dos veces al día, durante un día, no aumentó en forma significativa la prolongación del tiempo de sangría inducida por la toma de clopidogrel. Como es posible una interacción farmacodinámica entre clopidogrel y ácido acetilsalicílico, su uso concomitante debe hacerse con precaución, aunque, clopidogrel y AAS (75-325 mg, una vez al día) se han administrado conjuntamente hasta por un año.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): en un estudio clínico realizado en voluntarios sanos, la administración concomitante de clopidogrel y naproxeno incrementó la pérdida de sangre oculta por el tracto gastrointestinal. Sin embargo, debido a la falta de estudios de interacción con otros AINE, no está claro en la actualidad si existe un aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal con todos los AINE. En consecuencia, AINE y clopidogrel deben administrarse con precaución.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Dado que los ISRS afectan la activación plaquetaria y aumentan el riesgo de sangrado, la administración concomitante de ISRS con clopidogrel debe realizarse con precaución.

Otras terapias concomitantes:

Inductores de CYP2C19

Dado que el clopidogrel se metaboliza a su metabolito activo en parte por el CYP2C19, es de esperar que el uso de fármacos que inducen la actividad de esta enzima provoque un aumento de los niveles del metabolito activo del clopidogrel.

La rifampicina induce fuertemente el CYP2C19, lo que da lugar a un aumento del nivel del metabolito activo del clopidogrel y a la inhibición de las plaquetas, lo que en particular podría potenciar el riesgo de hemorragia. Como precaución, debe desaconsejarse el uso concomitante de fuertes inductores del CYP2C19 (Véase advertencias y precauciones especiales de uso)

Inhibidores de CYP2C19

Puesto que clopidogrel es metabolizado a su metabolito activo, en parte, por el CYP2C19, es de esperar que el uso de medicamentos que inhiban la actividad de esta enzima de lugar a una reducción de los niveles del metabolito activo del clopidogrel. La relevancia clínica de esta interacción es incierta. Se debe desaconsejar el empleo concomitante de medicamentos que inhiban de manera moderada o potente la vía CYP2C19 (Ej. Omeprazol). Si un inhibidor de la bomba de protones va a utilizarse con clopidogrel concomitantemente, considere usar el que menos actividad inhibitoria tenga sobre la vía CYP2C19 tal como pantoprazol.

Inhibidores de la bomba de protones (IBP): en un estudio clínico cruzado, clopidogrel (300mg dosis de carga seguido por 75 mg día) solo y con omeprazol (80 mg al mismo tiempo que clopidogrel) fueron administrados por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 45% (día 1) y en un 40% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) con 5 microM ADP fue disminuida en un 39%(24h) y en un 21% (día 5) cuando clopidogrel y omeprazol fueron administrados concomitantemente.

En un segundo estudio de interacción con omeprazol 80mg administrado 12 horas después del esquema estándar de clopidogrel los resultados fueron similares, indicando que administrar clopidogrel y omeprazol en diferentes momentos no previene su interacción que parece ser dada por el efecto inhibitorio de omeprazol sobre la CYP2C19.

En un tercer estudio de interacción con omeprazol 80 mg administrados con un régimen de dosis más alta de clopidogrel (dosis de carga de 600 mg seguida de 150 mg / día), se observó un grado de interacción similar al observado en los otros estudios de interacción omeprazol. Sin embargo, la formación de su metabolito activo y la agregación plaquetaria se encontraban en el mismo nivel que el clopidogrel administrado solo en el régimen de dosis estándar.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En un estudio clínico cruzado, en sujetos sanos, fue administrado clopidogrel (300mg dosis de carga, seguido de 75mg día) solo o con pantoprazol (80mg al mismo tiempo que clopidogrel) por 5 días. La exposición al metabolito activo de clopidogrel disminuyó en un 20%(día 1) y 14%(día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. El promedio de la Inhibición de la Agregación Plaquetaria (IAP) disminuyó en un 15%(24h) y en un 11% (al día 5) cuando clopidogrel y pantoprazol fueron administrados concomitantemente. Estos resultados indican que clopidogrel puede ser administrado con pantoprazol.

El estudio CURRENT comparó 2 esquemas de dosificación de clopidogrel (600mg dosis de carga, seguidos de 150mg día por 6 días, seguidos de 75mg día hasta el día 30 vs. 300mg dosis de carga, seguidos por 75mg al día hasta el día 30). Un sub análisis (n=18.432) correlacionó el uso de IBP (principalmente omeprazol y pantoprazol) al momento de la aleatorización y del alta hospitalaria y demostró que no hubo interacciones entre clopidogrel y el uso de los IBP para el criterio de evaluación primaria (muerte cardiovascular, IAM o ACV) o cualquiera de los criterios de evaluación secundaria incluida la trombosis del stent.

Se han adelantado diversos estudios clínicos con clopidogrel y otras medicaciones concomitantes para investigar el potencial de interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas.

No se observaron interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas cuando clopidogrel se coadministró con atenolol, nifedipina, o ambos, atenolol y nifedipina. Por otra parte, la actividad farmacodinámica de clopidogrel no se influyó en forma significativa con la coadministración de fenobarbital, o estrógenos.

La farmacocinética de digoxina o teofilina no se modificó con la coadministración de clopidogrel. Los antiácidos no modificaron el volumen de absorción de clopidogrel.

Aunque la administración de clopidogrel 75 mg/día no modificó la farmacocinética de la S-warfarina (un sustrato de la CYP2C9) o el INR en pacientes en terapia a largo plazo con warfarina, la coadministración de clopidogrel con warfarina incrementa el riesgo de sangrado por los efectos independientes de cada uno sobre la hemostasis. Sin embargo, a altas concentraciones in Vitro, clopidogrel inhibe la CYP2C9.

Es improbable que clopidogrel pueda interferir con el metabolismo de medicamentos como fenitoína y AINE, que son metabolizados por el citocromo P450 2C9. Los datos del estudio CAPRIE indican que fenitoína y tolbutamida pueden coadministrarse en forma segura con clopidogrel.

Medicamentos sustrato CYP2C8: se ha demostrado que Clopidogrel aumenta la exposición a repaglinida en voluntarios sanos. Los estudios in vitro han mostrado que el incremento de la exposición a la repaglinida es debido a la inhibición de CYP2C8 causada por el metabolito glucurónido de clopidogrel.

Debido al riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas, la administración concomitante de clopidogrel con medicamentos que se metabolizan principalmente por CYP2C8 (ejemplo repaglinida, paclitaxel) debe realizarse con precaución.

Además de los anteriores estudios de interacciones específicas, los pacientes incluidos en dos amplios estudios clínicos (CAPRIE y CURE) recibieron una variedad de medicaciones concomitantes, incluyendo diuréticos, betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del calcio, reductores del colesterol, inhibidores de la GPIIb/IIIa, vasodilatadores coronarios, antidiabéticos, antiepilépticos y terapia de reemplazo hormonal, sin evidencia de interacciones adversas clínicamente significativas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como con otros inhibidores orales de P2Y12, la coadministración de agonistas opiodes tiene el potencial de retrasar y reducir la absorción de clopidogrel, debido posiblemente a un vaciamiento gástrico lento.

La relevancia clínica es desconocida. Considerar el uso de un agente antiplaquetario parenteral en pacientes con síndrome coronario agudo que requieren la coadministración de morfina u otros agonistas opiodes.

Rosuvastatina: Se ha demostrado que el clopidogrel aumenta la exposición a la rosuvastatina en los pacientes en 2 veces (AUC) y 1,3 veces (C_{máx}) tras la administración de una dosis de clopidogrel de 300 mg, y en 1,4 veces (AUC) sin efecto sobre la C_{máx} tras la administración repetida de una dosis de clopidogrel de 75 mg.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.4. DECAPEPTYL 3,75 mg

Expediente : 60042
Radicado : 20201163315 / 20211176987
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Tecnofarma Colombia S.A.S.

Composición:

Cada vial Triptorelina Pamoato 5,2 mg equivalente a 3,75 mg de Triptorelina Base

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, con o sin metástasis. Endometriosis y miomas uterinos. Pubertad precoz.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al medicamento, obstrucción uretral, metástasis espinal y embarazo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011441 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.12, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163315
- Información para Prescribir versión 03 allegado mediante radicado No. 20201163315

Nuevas indicaciones:

En los hombres:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Cáncer de próstata

Tratamiento del cáncer de próstata También está indicado en el tratamiento del cáncer de próstata hormonodependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado, en combinación con radioterapia.

En las mujeres:

- Endometriosis
- Fibromas uterinos
- Infertilidad femenina: Supresión hipofisaria integral en el marco de la procreación medica asistida.
- Cáncer de mama

Como tratamiento adyuvante, en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, del cáncer de mama en estadio inicial hormono-sensible en mujeres con alto riesgo de recurrencia que se han confirmado premenopáusicas tras la finalización de la quimioterapia.

En los niños:

- Pubertad precoz central
- Tratamiento de pubertad precoz (inicio antes de los 8 años en las niñas y 10 años en los niños).

Nueva dosificación / grupo etario:

Cáncer de próstata

En cáncer de próstata la posología habitual es una inyección intramuscular única de Decapeptyl 3,75 mg una vez cada 4 semanas ó de 11,25 mg una vez cada 12 semanas. Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo.

En “el cáncer de próstata hormono-dependiente localizado de alto riesgo o localmente avanzado de forma concomitante y tras la radioterapia” los datos clínicos con triptorelina han demostrado que la radioterapia seguida de privación androgénica a largo plazo es preferible a la radioterapia seguida de terapia de privación androgénica a corto plazo. La duración de la terapia de privación androgénica recomendada por las guías médicas para pacientes con cáncer de próstata localizado de alto riesgo o localmente avanzado que reciben radioterapia es de 2-3 años.

En pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, no castrados quirúrgicamente, que reciben triptorelina y que son elegibles para el tratamiento con un inhibidor de la biosíntesis androgénica, el tratamiento con triptorelina debe continuarse.

Los preparados Decapeptyl 3,75 mg y 11,25 mg sólo deben ser utilizados por médicos o personal médico.

El sitio de inyección debe modificarse periódicamente.

Endometriosis

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En la endometriosis, el tratamiento es una inyección de Decapeptyl 3.75 mg una vez al mes (cada 4 semanas). Se inyecta de forma alternada en el glúteo derecho y el izquierdo. En las mujeres, el tratamiento comienza durante la fase folicular temprana. El tratamiento de la endometriosis no debe exceder los 6 meses.

Infertilidad femenina

El régimen habitual se basa en la inyección intramuscular de un frasco ampolla de Decapeptyl 3,75 mg a partir del segundo día del ciclo.

La asociación con gonadotropinas se inicia después de la sensibilización hipofisiaria cuando los niveles en sangre de gonadotropinas y de estrógenos son consistentes con la regulación descendente de la hipófisis y supresión ovárica (generalmente alrededor del día 15 del ciclo).

Cáncer de mama

Una inyección intramuscular de Decapeptyl 3.75 mg cada 4 semanas en combinación con tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa.

Triptorelina se debe iniciar tras finalizar la quimioterapia, una vez se ha confirmado el estado premenopáusico.

El tratamiento con triptorelina se debe iniciar al menos 6-8 semanas antes de iniciar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa. Antes de empezar el tratamiento con el inhibidor de la aromatasa se deben haber administrado un mínimo de dos inyecciones de triptorelina (con un intervalo de 4 semanas entre inyecciones).

Pubertad precoz

Por lo general, una inyección intramuscular de Decapeptyl 3.75 mg cada cuatro semanas ó de 11,25 mg cada 12 semanas.

Su médico decidirá cuándo debe interrumpirse el tratamiento (normalmente cuando tenga de 12 a 13 años, en el caso de niñas y a los 13-14 años en niños).

Control del tratamiento

Hombres: La eficacia del tratamiento puede controlarse determinando los niveles séricos de testosterona y del antígeno prostático específico (PSA) y la apreciación subjetiva (mejora de los síntomas, como problemas de micción, dolores por el cáncer, etc.). La testosterona puede dosificarse inmediatamente antes o después de la inyección.

Mujeres: Se debe descartar un embarazo antes de comenzar el tratamiento

Endometriosis

Es previsible una mejora de los síntomas (por ej.: dismenorrea, dispareunia, tenesmo, dolores pélvicos) durante el tratamiento. Ante la necesidad, el seguimiento terapéutico puede basarse en las constantes biológicas habituales (E2, progesterona).

La reproducción asistida

Se requieren exámenes biológicos y endocrinológicos regulares con controles de ultrasonido durante la reproducción asistida. En casos de estimulación ovárica excesiva, reduzca o interrumpa la ingesta de gonadotropinas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de mama

Durante el tratamiento con el inhibidor de la aromatasas, no se debe suspender la administración de triptorelina, a fin de evitar el efecto rebote de aumento de los estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas.

La duración recomendada del tratamiento adyuvante en combinación con otra hormonoterapia es de hasta 5 años.

Recomendaciones posológicas específicas

Niños/adolescentes: no se estudiaron la seguridad y eficacia de DECAPEPTYL en niños y adolescentes fuera de la indicación del tratamiento de pubertad precoz.

El tratamiento de niños con DECAPEPTYL debe estar bajo la supervisión general de un endocrinólogo pediatra o de un pediatra o endocrinólogo con experiencia en el tratamiento de la pubertad precoz central.

El tratamiento debe interrumpirse al alcanzar la edad fisiológica de la pubertad en niños y niñas y se recomienda que no se prosiga con el tratamiento en niñas con maduración ósea de más de 12-13 años. En niños, se dispone de datos limitados en referencia al momento óptimo de interrumpir el tratamiento en base a la edad ósea, no obstante, se recomienda su finalización en niños con una edad de maduración ósea de 13-14 años.

Pacientes de edad avanzada: No es necesaria una adaptación de la dosis en función de la edad. No existe ninguna indicación de este medicamento para las mujeres menopáusicas. Insuficiencia hepática y renal: no es necesaria ninguna adaptación de la posología para los pacientes con insuficiencia hepática y renal.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.5. INMUNOPRIN® 100 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 19942618
Radicado : 20211048669 / 20211177000
Fecha : 02/09/2021
Interesado : Tecnofarma Colombia SAS

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Talidomida

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Manejo de la reacción lepromatosa aguda (eritema nodoso leproso), enfermedad aftosa recurrente y síndrome de behcet. Alternativo en el tratamiento del mieloma múltiple como segunda o tercera línea de rescate como terapia única o combinada con melfalan o doxorubicina en el tratamiento de mieloma múltiple.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: (Del Registro)

Teniendo en cuenta las características altamente teratogénicas del producto (categoría x), éste será de prescripción exclusiva por el especialista con firma de consentimiento informado sobre el uso de un sistema de contracepción seguro mientras se emplea el medicamento y su distribución se hará exclusivamente por el laboratorio. Hipersensibilidad al medicamento. Contraindicado absolutamente en el embarazo, mujeres en edad fértil, en pacientes que cursan o se sospechan patologías hematológicas como leucemia mieloide aguda o síndromes mielodisplásicos. Precaución en pacientes que deben tener ánimo vigilante. La talidomida es teratogénica en humanos. Aumento en el riesgo de presentar tromboembolismo arterial, incluyendo infarto del miocardio y eventos cerebrovasculares en adición al riesgo de tromboembolismo venoso, ya establecido. Se deben tomar precauciones con el fin de minimizar los factores de riesgo para eventos tromboembólicos, tales como: fumar, hipertensión e hiperlipidemia. Riesgo de presentación de neoplasias hematológicas como leucemia mieloide aguda y síndromes mielodisplásicos.

Advertencias y precauciones: antes de iniciar el tratamiento con talidomida se debe realizar serología para determinar el estado del virus de la hepatitis b. En caso que dicha serología diese un resultado positiva se recomienda consultar a un experto en enfermedades hepáticas y en el tratamiento de vhb. Se recomienda vacunación en pacientes seronegativos para hepatitis b. Los pacientes con antecedentes de infección viral deben ser monitorizados cuidadosamente durante todo el tratamiento para detectar signos y síntomas de reactivación viral. Antes de comenzar el tratamiento con talidomida y durante el tiempo que dure el mismo, se deberá evaluar a los pacientes para detectar la aparición de signos y síntomas en enfermedad cardiopulmonar subyacente.

"dosificación de poblaciones especiales: la dosis inicial de talidomida para pacientes mayores de 75 años en el tratamiento del mieloma múltiple debe ser de 100 mg por día. La dosis inicial de melfalán en combinación con talidomida para el tratamiento el mieloma múltiple debe reducirse en un 50 % (0,1 mg/kg/día) en los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina > 50 l/min) o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/ minuto) en pacientes mayores de 75 años. Los pacientes mayores de 75 años que se encuentren bajo tratamiento con talidomida y melfalán deben ser monitoreados estrictamente para la evaluación, seguimiento y tratamiento de efectos adversos serios relacionados al uso de los principios activos mencionados en este informe.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012076 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.11, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

Nuevas indicaciones:

En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con ciclofosfamida (u otros alquilantes) y corticosteroide.

En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con bortezomib y prednisona (corticosteroide)

En pacientes con mieloma múltiple no tratado en asociación con carfilzomib y prednisona (corticosteroide)

En combinación con daratumumab, bortezomib y dexametasona para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico que son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.6. XARELTO® 20 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20029235
Radicado : 20211188330
Fecha : 16/09/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 20 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Xarelto está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Xarelto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y embolismo pulmonar (ep), y para la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y el embolismo pulmonar (ep) recurrentes.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativa (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática la cual se asocia a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de xarelto está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. Ej., heparina no fraccionada (hnf), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.). Excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre hnf a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con válvulas prostéticas cardiacas

Xarelto no se recomienda para la tromboprolifaxis en pacientes que recientemente se han sometido a un reemplazo de válvula aórtica transcáteter (rvat) con base en los datos de un estudio clínico controlado aleatorizado que compara un régimen de xarelto a un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de xarelto no se ha estudiado en pacientes con otras válvulas protésicas cardiacas u otros procedimientos de válvula; por lo tanto, no hay datos que apoyen que xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esas poblaciones de pacientes.

Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del vih (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de cyp3a4 y gp-p. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del cyp 3a4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Prevención de tev: insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, xarelto debería usarse con precaución en pacientes con crcl <30 - 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (crcl <15 ml/min).

Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto en estos pacientes.

Prevención del tev: cirugía de fractura de cadera

Xarelto no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

Tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes: insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán

Acv en fa, tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes: insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a datos clínicos limitados, xarelto debe usarse con precaución en pacientes con crcl < 30 a 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa. Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto en estos pacientes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (acod) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con acod podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos

Hipertensión arterial severa y no controlada

Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa

Ulceraciones gastrointestinales recientes

Retinopatía vascular

Sangrado intracraneal o intracerebral reciente

Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas

Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica

Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (ISRS) e inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (IRSN).

Los pacientes en tratamiento con Xarelto y AAS o con Xarelto y AAS más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con AINE si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, Xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Prevención del TEV: cirugía e intervenciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de xarelto 10 mg cuando menos 24 horas antes y xarelto 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con xarelto tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antiotrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficits neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de tromboprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de xarelto.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de xarelto.

Xarelto deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de xarelto deberá retrasarse 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prolongación del intervalo qtc

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo qtc con xarelto®.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosagalactosa) no deberían tomar xarelto®.

Tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes:

Pacientes con ep hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de xarelto en estas situaciones clínicas.

Spaf: pacientes que se someten a una pci con colocación de stent

Los datos clínicos están disponibles a partir de un estudio intervencionista cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una pci con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados.

Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, rivaroxabán demostró una toxicidad materna marcada con cambios placentarios relacionados con su mecanismo de acción farmacológico (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción.

No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Debido al riesgo intrínseco de sangrado y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, xarelto está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. En ratas, rivaroxabán se secreta por la leche materna.

Por lo tanto, xarelto sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

Xarelto puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

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 dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegado mediante radicado No. 20211188330
- Información para Prescribir versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegado mediante radicado No. 20211188330

Nuevas indicaciones

Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad \geq 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso superior a 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente Xarelto y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Xarelto en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal de 30 a 50 kg:

se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Peso corporal de 50 kg o más:

se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de Xarelto granulado para suspensión oral.

El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

- **Prevención del ictus y de la embolia sistémica:**

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$.

- **Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos:**

Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 24 horas de la última dosis.

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambien de tratamiento de Xarelto a AVK deben continuar con Xarelto durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta, se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de Xarelto. Se aconseja continuar coadministrando Xarelto y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se suspenda Xarelto, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes adultos y pediátricos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

Se debe interrumpir Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos:

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 5.2).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas.

Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos.
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): no se recomienda el uso de Xarelto, ya que no se dispone de datos clínicos.

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis en adultos.

En el caso de los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes sometidos a cardioversión

El tratamiento con Xarelto se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada. En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Xarelto según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en niños de 0 a 18 años para la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños menores de 18 años para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención de las recurrencias del TEV.

Forma de administración

Adultos

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos deben administrarse con alimentos.

Trituración de los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso

Xarelto es para uso por vía oral.

Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas.

En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.

El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

Trituración de los comprimidos

En el caso de los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se debe utilizar Xarelto granulado para suspensión oral.

Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxaban, estas se podrán suministrar triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral.

El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC. El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxaban.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban.

No se recomienda el uso de Xarelto en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa.

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcatóter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolípido

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolípido. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent.

Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprolifaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxaban 15 mg y 20mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo Xarelto. En tales casos, interrumpa rivaroxaban y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 15 mg, Xarelto 20 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

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

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en trece estudios pivotaes de fase III (ver tabla 1).

En total 69,608 pacientes adultos en diecinueve estudios fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
	3.256**	5mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados



Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-años*** #

* Para todos los estudios de rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

muy raras ($< 1/10.000$)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años

C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos. en estudios fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (“Tratamiento de la hemorragia”). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (“Riesgo de hemorragia”). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxaban y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxaban fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxaban

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.7. XARELTO® 15 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Expediente : 20029236
Radicado : 20211188353
Fecha : 16/09/2021

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Bayer S.A.

Composición: Cada tableta recubierta contiene 15 mg de Rivaroxaban

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Xarelto está indicado para la prevención de accidente cerebrovascular y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular no valvular.

Xalerto está indicado para el tratamiento de la trombosis venosa profunda (tvp) y embolismo pulmonar (ep), y para la prevención de la trombosis venosa profunda (tvp) y el embolismo pulmonar (ep) recurrentes.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones:

Xarelto está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Xarelto está contraindicado en los pacientes con sangrado activo, clínicamente significativa (por ejemplo, sangrado intracraneal, sangrado gastrointestinal).

Xarelto está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática la cual se asocia a coagulopatía llevando a un riesgo de sangrado clínicamente relevante.

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

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de xarelto está contraindicado durante el embarazo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, xarelto solo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. Ej., heparina no fraccionada (hnf), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.). Excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre hnf a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Nuevas advertencias y precauciones:

Pacientes con válvulas prostéticas cardiacas

Xarelto no se recomienda para la tromboprolifaxis en pacientes que recientemente se han sometido a un reemplazo de válvula aórtica transcatóter (rvat) con base en los datos de un estudio clínico controlado aleatorizado que compara un régimen de xarelto a un régimen antiplaquetario.

La seguridad y eficacia de xarelto no se ha estudiado en pacientes con otras válvulas protésicas cardiacas u otros procedimientos de válvula; por lo tanto, no hay datos que apoyen que xarelto proporciona anticoagulación adecuada en esas poblaciones de pacientes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Medicación concomitante

Xarelto no está recomendado en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (por ejemplo, ketoconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir). Estos fármacos son potentes inhibidores de cyp3a4 y gp-p. Por tanto, estos fármacos pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un grado clínicamente relevante (en promedio 2.6 veces) lo cual puede ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Sin embargo, el antimicótico azólico fluconazol, un inhibidor moderado del cyp 3a4, tiene menos efecto sobre la exposición a rivaroxabán y puede coadministrarse.

Prevención de tev: insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán.

En pacientes con insuficiencia renal severa, las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a los datos clínicos limitados, xarelto debería usarse con precaución en pacientes con crcl <30 - 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (crcl <15 ml/min).

Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto en estos pacientes.

Prevención del tev: cirugía de fractura de cadera

Xarelto no se ha estudiado en ensayos clínicos de intervención en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera. Hay datos clínicos limitados de un estudio de no intervención en pacientes sometidos a cirugía de los miembros inferiores relacionada con una fractura, como cirugía por fractura de cadera.

Tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes: insuficiencia renal

Xarelto se ha de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada que reciben comedicación causante de un aumento en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán

Acv en fa, tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes: insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal severa las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán pueden aumentar significativamente (en promedio 1.6 veces) y ocasionar un riesgo aumentado de sangrado.

Debido a datos clínicos limitados, xarelto debe usarse con precaución en pacientes con crcl < 30 a 15 ml/min.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa. Por tanto, no se recomienda el uso de xarelto en estos pacientes.

Los pacientes con insuficiencia renal severa o riesgo hemorrágico aumentado y los pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH se han de monitorizar cuidadosamente en cuanto a signos de complicaciones hemorrágicas después de la iniciación del tratamiento.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (acod) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



i), el tratamiento con acod podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina k.

Riesgo de sangrado

Xarelto, al igual que otros antitrombóticos, deberá emplearse con precaución en los pacientes con un riesgo aumentado de sangrado, por ejemplo:

Trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos

Hipertensión arterial severa y no controlada

Enfermedad gastrointestinal ulcerosa activa

Ulceraciones gastrointestinales recientes

Retinopatía vascular

Sangrado intracraneal o intracerebral reciente

Anormalidades vasculares intracerebrales o intrarraquídeas

Cirugía reciente cerebral, espinal u oftalmológica

Bronquiectasia o antecedentes de sangrado pulmonar

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con fármacos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroides (aine), los inhibidores de la agregación plaquetaria u otros antitrombóticos o inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina (isrs) e inhibidores de la reabsorción de serotonina y norepinefrina (irsn).

Los pacientes en tratamiento con xarelto y aas o con xarelto y aas más clopidogrel/ticlopidina solamente deberían recibir tratamiento crónico concomitante con aine si el beneficio compensa el riesgo de sangrado.

Puede considerarse un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes que presenten riesgo de sufrir enfermedad ulcerosa gastrointestinal.

Cualquier descenso inexplicado de la hemoglobina o de la presión arterial deberá llevar a una búsqueda de un sitio de sangrado.

Cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, xarelto debe interrumpirse al menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y con base en la valoración clínica del médico.

Si el procedimiento no puede retrasarse, se debe evaluar el aumento del riesgo de sangrado frente a la urgencia de la intervención.

Xarelto debe reiniciarse lo antes posible, después del procedimiento invasivo o de la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y se haya establecido una hemostasia adecuada.

Previsión del tev: cirugía e intervenciones

Si se requiere un procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, se debería interrumpir la administración de xarelto 10 mg cuando menos 24 horas antes y xarelto 2.5 mg cuando menos 12 horas antes de la intervención, siempre y cuando sea posible y con base en el juicio clínico del médico.

Si un paciente que recibe de manera concomitante inhibidores de la agregación plaquetaria será sometido a cirugía electiva y no se desea el efecto antiplaquetario, se deberá interrumpir la administración de inhibidores de la agregación plaquetaria según las instrucciones de la información de prescripción del fabricante.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si no se puede posponer el procedimiento, se debería evaluar el riesgo de sangrado contra la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar el tratamiento con xarelto tan pronto como sea posible después del procedimiento invasivo o la intervención quirúrgica, siempre que lo permita la situación clínica y que se haya establecido una hemostasia adecuada.

Anestesia neuroaxial (epidural/espinal)

Cuando se realiza una anestesia neuroaxial (epidural/espinal) o una punción lumbar, los pacientes tratados con antiotrombóticos para prevenir complicaciones tromboembólicas corren el riesgo de desarrollar un hematoma epidural o espinal, que puede tener como resultado una parálisis a largo plazo.

El riesgo de estos eventos aumenta más aún con el empleo de catéteres epidurales permanentes o del uso concomitante de fármacos que afectan la hemostasia. El riesgo también puede aumentar a causa de punciones epidurales o lumbares traumáticas o repetidas.

Los pacientes deben ser controlados con frecuencia para detectar signos y síntomas de deterioro neurológico (por ejemplo, entumecimiento o debilidad de los miembros inferiores, disfunción intestinal o de la vejiga urinaria). Si se observan déficits neurológicos, es necesario un diagnóstico y tratamiento urgente.

El médico debe considerar el beneficio potencial en comparación con el riesgo antes de una intervención neuroaxial en pacientes anticoagulados o que serán anticoagulados con fines de trombopprofilaxis.

No se dispone de experiencia clínica con el uso de 15 mg y 20 mg de rivaroxabán en estos casos.

Un catéter epidural no deberá retirarse antes de 18 horas después de la última administración de xarelto.

Para extraer un catéter epidural, y en base a las características farmacocinéticas generales de rivaroxabán, debe transcurrir al menos 2 veces la vida media, es decir, al menos 18 horas en los pacientes jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada luego de la última administración de xarelto.

Xarelto deberá administrarse, como mínimo, seis horas después de la retirada del catéter.

Si se produce una punción traumática, la administración de xarelto deberá retrasarse 24 horas.

Mujeres en edad fértil

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Prolongación del intervalo qtc

No se ha observado efecto de prolongación del intervalo qtc con xarelto®.

Información sobre los excipientes

Dado que este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la lactosa o a la galactosa (por ejemplo, deficiencia de lactasa de lapp o malabsorción de glucosagalactosa) no deberían tomar xarelto®.

Tratamiento y prevención de tvp y ep recurrentes:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con ep hemodinámicamente inestables o pacientes que requieren trombólisis o embolectomía pulmonar

No se recomienda xarelto como una alternativa de la heparina no fraccionada en pacientes con embolismo pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que podrían ser sometidos a trombólisis o embolectomía pulmonar, ya que no se han establecido la seguridad y eficacia de xarelto en estas situaciones clínicas.

Spaf: pacientes que se someten a una pci con colocación de stent

Los datos clínicos están disponibles a partir de un estudio intervencionista cuyo objetivo primario fue evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular que se sometieron a una pci con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados.

Embarazo y lactancia:

Mujeres en edad fértil/anticoncepción

Xarelto deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas efectivas.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en mujeres embarazadas.

En ratas y conejos, rivaroxabán demostró una toxicidad materna marcada con cambios placentarios relacionados con su mecanismo de acción farmacológico (por ejemplo, complicaciones hemorrágicas) que ocasiona toxicidad en la reproducción.

No se ha identificado ningún potencial teratógeno primario. Debido al riesgo intrínseco de sangrado y a la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la placenta, xarelto está contraindicado en el embarazo.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de xarelto en madres lactantes. En ratas, rivaroxabán se secreta por la leche materna.

Por lo tanto, xarelto sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas:

Xarelto puede influir ligeramente en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han descrito reacciones adversas como síncope (frecuencia: poco frecuente) y mareos (frecuencia: frecuente). Los pacientes que sufran estas reacciones adversas no deben conducir ni utilizar máquinas.

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 dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegado mediante radicado No. 20211188330
- Información para Prescribir versión Vr. SmPC Ver. 13 de Agosto.21 allegado mediante radicado No. 20211188330

Nuevas indicaciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, como por ejemplo, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos.

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso de entre 30 kg y 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en adultos

La dosis recomendada es de 20 mg de rivaroxaban una vez al día, que es también la dosis máxima recomendada.

El tratamiento con Xarelto debe continuarse a largo plazo siempre que el beneficio de la prevención del ictus y de la embolia sistémica sea superior al riesgo de hemorragia.

Si se olvida una dosis, el paciente debe tomar inmediatamente Xarelto y seguir al día siguiente con la dosis de una vez al día recomendada. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento de la TVP, tratamiento de la EP y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP aguda o de la EP es de 15 mg dos veces al día, durante las tres primeras semanas, seguida de 20 mg una vez al día para el tratamiento continuado así como para la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP.

Se debe considerar una duración corta del tratamiento (por lo menos 3 meses) en los pacientes con TVP o EP provocada por factores mayores de riesgo transitorio (es decir, cirugía mayor o traumatismo recientes). Se debe considerar una duración más prolongada del tratamiento en los pacientes con TVP o EP provocada, no relacionada con factores mayores de riesgo transitorio, TVP o EP no provocada, o antecedentes de TVP o EP recurrente.

Cuando está indicada la prevención extendida de la TVP o EP recurrente (después de finalizar por lo menos 6 meses de tratamiento de la TVP o la EP), la dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Se debe considerar la administración de una dosis de Xarelto 20 mg una vez al día en los pacientes en los que se considera que el riesgo de TVP o EP recurrente es alto, por ejemplo, los que tienen comorbilidades complicadas, o los que han presentado TVP o EP recurrente con la prevención extendida con Xarelto 10 mg una vez al día.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La duración del tratamiento y la selección de la dosis deben individualizarse después de una valoración cuidadosa del beneficio del tratamiento frente al riesgo de hemorragia.

	Periodo	Programa de dosificación	Dosis total diaria
Tratamiento y prevención de TVP y EP recurrente	Días 1 - 21	15 mg dos veces al día	30 mg
	Día 22 en adelante	20 mg una vez al día	20 mg
Prevención de TVP y EP recurrente	Después de finalizar al menos 6 meses de tratamiento de la TVP o EP	10 mg una vez al día o 20 mg una vez al día	10 mg o 20 mg

Para facilitar el cambio de dosis de 15 mg a 20 mg después del Día 21, está disponible un envase para el inicio del tratamiento de Xarelto en las primeras 4 semanas para el tratamiento de la TVP/EP.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día (días 1 a 21), éste deberá tomar inmediatamente Xarelto para garantizar una toma de 30 mg de Xarelto al día. En este caso, se pueden tomar dos comprimidos de 15 mg a la vez y al día siguiente se deberá seguir con la pauta habitual recomendada de 15 mg dos veces al día.

Si el paciente olvida una dosis durante la fase de tratamiento de una vez al día, deberá tomar inmediatamente Xarelto, y seguir al día siguiente con la pauta recomendada de una vez al día. La dosis no debe duplicarse en el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Tratamiento del TEV y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes

El tratamiento con Xarelto en niños y adolescentes menores de 18 años debe iniciarse tras un mínimo de 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

La dosis para niños y adolescentes se calcula en función del peso corporal.

- Peso corporal de 30 a 50 kg:

se recomienda una dosis diaria única de 15 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Peso corporal de 50 kg o más:

se recomienda una dosis diaria única de 20 mg de rivaroxaban. Esta es la dosis máxima diaria.

- Para pacientes con un peso corporal inferior a 30 kg, consulte la Ficha Técnica de Xarelto granulado para suspensión oral.

El peso del niño debe ser vigilado y la dosis revisada regularmente. Esto es para asegurar que se mantiene una dosis terapéutica. Los ajustes de dosis se deben realizar únicamente en base a los cambios en el peso corporal.

El tratamiento debe continuar durante al menos 3 meses en niños y adolescentes. El tratamiento se puede prolongar hasta 12 meses cuando sea clínicamente necesario. No hay datos disponibles en niños para respaldar una reducción de la dosis después de 6 meses de tratamiento. La relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento después de 3 meses debe evaluarse de forma individual teniendo en cuenta el riesgo de trombosis recurrente frente al riesgo potencial de hemorragia.

Si se olvida una dosis, esta debe tomarse lo antes posible después de advertirlo, pero sólo en el mismo día. Si esto no es posible, el paciente debe saltarse la dosis y continuar con la

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguiente según lo prescrito. El paciente no debe tomar dos dosis para compensar una dosis olvidada.

Cambio de tratamiento con antagonistas de la vitamina K (AVK) a Xarelto

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica:
Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR (International Normalised Ratio) sea $\leq 3,0$.
- Tratamiento de la TVP, EP y en la prevención de sus recurrencias en adultos y tratamiento del TEV y prevención de sus recurrencias en pacientes pediátricos:
Deberá interrumpirse el tratamiento con AVK e iniciarse el tratamiento con Xarelto cuando el valor del INR sea $\leq 2,5$.

Al cambiar el tratamiento con AVK a Xarelto, los valores de INR del paciente estarán falsamente elevados después de la toma de Xarelto. El INR no es un parámetro válido para medir la actividad anticoagulante de Xarelto, por lo que no debe utilizarse.

Cambio de tratamiento con Xarelto a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una incorrecta anticoagulación durante la transición de Xarelto a AVK. Debe garantizarse una anticoagulación adecuada y continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe señalarse que Xarelto puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambien de Xarelto a AVK, estos tratamientos deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Durante los dos primeros días del periodo de cambio se utilizará la dosis inicial estándar de AVK, que se ajustará posteriormente en función de los resultados del INR. Mientras los pacientes están bajo tratamiento con Xarelto y AVK, el INR puede determinarse a partir de las 24 horas que siguen a la dosis de Xarelto y siempre antes de la siguiente dosis. Una vez interrumpido el tratamiento con Xarelto, el INR puede determinarse con fiabilidad pasadas al menos 24 horas de la última dosis.

Pacientes pediátricos:

Los niños que cambien de tratamiento de Xarelto a AVK deben continuar con Xarelto durante 48 horas después de la primera dosis de AVK. Después de 2 días de administración conjunta, se debe determinar el INR antes de la siguiente dosis programada de Xarelto. Se aconseja continuar coadministrando Xarelto y AVK hasta que el INR sea $\geq 2,0$. Una vez que se suspenda Xarelto, se pueden realizar pruebas de INR de manera fiable 24 horas después de la última dosis.

Cambio de tratamiento con anticoagulante parenteral a Xarelto

Los pacientes adultos y pediátricos que están recibiendo un anticoagulante por vía parenteral, deben interrumpir el tratamiento anticoagulante por vía parenteral e iniciar el tratamiento con Xarelto de 0 a 2 horas antes de la siguiente administración programada del medicamento por vía parenteral (p. ej., heparina de bajo peso molecular). En el caso de un anticoagulante parenteral administrado por perfusión continua (p. ej., heparina no fraccionada intravenosa) Xarelto deberá administrarse en el momento de la suspensión del anticoagulante parenteral.

Cambio de tratamiento con Xarelto a anticoagulante parenteral

Se debe interrumpir Xarelto y administrar la primera dosis de anticoagulante parenteral en el momento en que se tomaría la siguiente dosis de Xarelto.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

Adultos:

Los escasos datos clínicos en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban aumentan significativamente. Por lo tanto, Xarelto se debe usar con precaución en estos pacientes. No se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min) o grave (aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min) se recomiendan las siguientes pautas posológicas:

- Para la prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular, la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día (ver sección 5.2).
- Para el tratamiento de la TVP y de la EP, y la prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP: se debe tratar a los pacientes con 15 mg dos veces al día durante las tres primeras semanas.

Después, cuando la dosis recomendada es de 20 mg una vez al día, deberá considerarse una reducción de la dosis de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el riesgo de sangrado valorado en el paciente supera el riesgo de recurrencia de TVP y de EP. La recomendación para el uso de 15 mg se basa en el modelo farmacocinético que no se ha estudiado en este contexto clínico.

Cuando la dosis recomendada es 10 mg una vez al día, no es necesario un ajuste de la dosis a partir de la dosis recomendada.

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina de 50 a 80 ml/min).

Población pediátrica:

- Niños y adolescentes con insuficiencia renal leve (tasa de filtración glomerular 50 - 80 ml/min/1,73 m²): no se requiere un ajuste de la dosis, según los datos en adultos y los datos limitados en pacientes pediátricos.
- Niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²): no se recomienda el uso de Xarelto, ya que no se dispone de datos clínicos.

Insuficiencia hepática

Xarelto está contraindicado en pacientes con hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

No se dispone de datos clínicos en niños con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis.

Peso corporal

No se requiere ajuste de dosis en adultos.

En el caso de los pacientes pediátricos, la dosis se determina en función del peso corporal.

Sexo

No se requiere ajuste de dosis.

Pacientes sometidos a cardioversión

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con Xarelto se puede iniciar o continuar en pacientes que requieran cardioversión.

Para una cardioversión guiada por ecocardiografía transesofágica (ETE) en pacientes no tratados previamente con anticoagulantes, el tratamiento con Xarelto debe iniciarse al menos 4 horas antes de la cardioversión para asegurar una anticoagulación adecuada. En todos los pacientes, se deberá confirmar antes de la cardioversión que el paciente ha tomado Xarelto según lo prescrito. En las decisiones sobre inicio y duración del tratamiento, se tendrán en cuenta las recomendaciones de las guías establecidas para el tratamiento anticoagulante en pacientes sometidos a cardioversión.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) con colocación de stent

Se dispone de experiencia limitada con el uso de una dosis reducida de Xarelto 15 mg una vez al día (o Xarelto 10 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 49 ml/min)), además de un inhibidor del P2Y12, durante un máximo de 12 meses en pacientes con fibrilación auricular no valvular que requieran anticoagulación oral y se sometan a ICP con colocación de stent.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en niños de 0 a 18 años para la indicación de prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular. No se dispone de datos. Por lo tanto, no se recomienda el uso en niños menores de 18 años para indicaciones distintas al tratamiento del TEV y la prevención de las recurrencias del TEV.

Forma de administración

Adultos

Xarelto se administra por vía oral.

Los comprimidos deben administrarse con alimentos.

Trituración de los comprimidos

Para aquellos pacientes que no puedan tragar el comprimido entero, el comprimido de Xarelto puede triturarse y mezclarse con agua o con puré de manzana inmediatamente antes de su uso y administrarse por vía oral. Inmediatamente después de la administración del comprimido triturado se debe administrar el alimento.

El comprimido triturado también se puede administrar a través de sonda gástrica.

Niños y adolescentes de 30 kg a 50 kg de peso

Xarelto es para uso por vía oral.

Se debe aconsejar al paciente que trague el comprimido con líquido. También debe tomarse con alimentos. Los comprimidos deben tomarse con un intervalo aproximado de 24 horas. En caso de que el paciente escupa la dosis inmediatamente o vomite en los 30 minutos siguientes a la toma de la dosis, se debe administrar una nueva dosis. Sin embargo, si el paciente vomita más de 30 minutos después de la dosis, no se debe volver a administrar la dosis y la siguiente debe tomarse según lo previsto.

El comprimido no se debe dividir para intentar proporcionar una fracción de la dosis del comprimido.

Trituración de los comprimidos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En el caso de los pacientes que no puedan tragar los comprimidos enteros, se debe utilizar Xarelto granulado para suspensión oral.

Si no se dispone inmediatamente de la suspensión oral, cuando se prescriban dosis de 15 mg o 20 mg de rivaroxaban, estas se podrán suministrar triturando el comprimido de 15 mg o 20 mg y mezclándolo con agua o puré de manzana inmediatamente antes del uso y administrándolo por vía oral.

El comprimido triturado se puede administrar a través de una sonda nasogástrica o sonda de alimentación gástrica.

Nuevas contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hemorragia activa clínicamente significativa.

Lesión o enfermedad, si se considera que tiene un riesgo significativo de sangrado mayor. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto.

Hepatopatía asociada a coagulopatía y con riesgo clínicamente relevante de hemorragia, incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Embarazo y lactancia

Nuevas precauciones o advertencias:

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman Xarelto deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de Xarelto debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave.

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, gènito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento. Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxaban no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxaban mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, como por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia.

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC. El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxaban.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Xarelto debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min. No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min.

Xarelto debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban.

No se recomienda el uso de Xarelto en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar Xarelto en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa.

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxaban no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos
- hipertensión arterial grave no controlada
- otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico)
- retinopatía vascular
- bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia.

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxaban no debe utilizarse para tromboprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Xarelto en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que Xarelto proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con Xarelto en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxaban en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glicoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent.

Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados (ver las secciones 4.2 y 5.1). No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Xarelto no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Xarelto en estas situaciones clínicas.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente. El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida. Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes. Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprolifaxis. No se dispone de experiencia clínica sobre el uso de rivaroxaban 15 mg y 20mg en estas situaciones.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxaban y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxaban. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxaban es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxaban, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada. Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxaban.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxaban se deberá retrasar 24 horas.

No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo Xarelto. En tales casos, interrumpa rivaroxaban y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de Xarelto 15 mg, Xarelto 20 mg por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de Xarelto después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente.

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia.

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxaban durante la farmacovigilancia poscomercialización. Parece ser que los pacientes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxaban a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

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

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

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxaban en trece estudios pivotaes de fase III (ver tabla 1). En total 69,608 pacientes adultos en diecinueve estudios fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 1: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxaban una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
	3.256**	5mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

*Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxaban.

** Del estudio VOYAGER PAD

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 2). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 2: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxaban en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados



Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla.	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-años*** #

* Para todos los estudios de rivaroxaban se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con Xarelto en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 3, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen como:

muy frecuentes ($\geq 1/10$)

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

muy raras ($< 1/10.000$)

frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

A: observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

B: observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años

C: observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)

* Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos. en estudios fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de Xarelto puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas ("Tratamiento de la hemorragia"). En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxaban a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado. El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, como por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia ("Riesgo de hemorragia"). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxaban y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxaban fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

Nuevas interacciones:

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxaban con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del AUC media de rivaroxaban, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxaban, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Xarelto en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp.

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxaban, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxaban en menor grado.

La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del AUC y de la Cmax medias de rivaroxaban. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el AUC media de rivaroxaban y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el AUC media de rivaroxaban y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal.

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del AUC media de rivaroxaban y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxaban.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxaban.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante.

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxaban (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxaban (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia.

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxaban, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxaban (20 mg) o de rivaroxaban (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxaban durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxaban.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxaban (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxaban afecta mínimamente a esta prueba en este punto.

No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxaban.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxaban con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del AUC media de rivaroxaban, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxaban con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxaban. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxaban concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxaban no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.8. LYNPARZA® 150 MG

Expediente : 20124752
Radicado : 20211188379
Fecha : 16/09/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario, con mutación brca, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 ctcae). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser ? Grado 1 ctcae). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de smd/lma en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de smd/lma, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del dna. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal brca (gbrcam) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma smd y/o lma durante el tratamiento con lynparza, se recomienda discontinuar lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de parp), lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de lynparza con inhibidores potentes o moderados de cyp3a. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de cyp3a, se debe reducir la dosis de lynparza.

No se recomienda la coadministración de lynparza con inductores potentes o moderados de cyp3a. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de cyp3a, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de lynparza se puede reducir sustancialmente.

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 dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto Doc ID-003944969 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20211188379
- Información para Prescribir Clave 2-2021Lluv allegado mediante radicado No. 20211188379

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Lynparza está indicado como monoterapia para:

el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino.

Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis.

Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas precauciones o advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de $<$ de 6 meses a $>$ de 4 años.

Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea.

Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1.0\%$ de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embrionaria e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
	Angioedema	Infrecuentes	-
Trastornos del metabolismo y nutrición	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Dermatitis	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

^a El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide
Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido;
Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofílico reducido;
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia;;
Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido;
: Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa;
Tos incluye PTs de tos y tos productiva;
Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso
Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.
* como se observó en el contexto pos-marketing.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece $< 1,5\%$ a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina.

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.9. LYNPARZA® 100 MG

Expediente : 20142204
Radicado : 20211188388
Fecha : 16/09/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Olaparib

Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de falopio, o peritoneal primario, con mutación brca, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación brca (incluyendo trompa de falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Cáncer de seno

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal brca 1/2 her2-negativo con ecog 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Lactancia durante el tratamiento y 1 mes después de la última dosis.

Precauciones y advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratadas con lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 ctcae). Las pacientes no deben iniciar tratamiento con lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser ? Grado 1 ctcae). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de 4 semanas de interrupción de la dosis de lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /leucemia mieloide aguda.

La incidencia de smd/lma en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue <1.5% y la mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. Todas las pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de smd/lma, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del dna. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal brca (gbrcam) y algunas de las pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea. Si se confirma smd y/o lma durante el tratamiento con lynparza, se recomienda discontinuar lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en <1.0% de pacientes tratadas con monoterapia con lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si las pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de parp), lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales.

No se recomienda la coadministración de lynparza con inhibidores potentes o moderados de cyp3a. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de cyp3a, se debe reducir la dosis de lynparza.

No se recomienda la coadministración de lynparza con inductores potentes o moderados de cyp3a. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de cyp3a, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de lynparza se puede reducir sustancialmente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto Doc ID-003944969 Versión 4.0 allegado mediante radicado No. 20211188379
- Información para Prescribir Clave 2-2021Lluv allegado mediante radicado No. 20211188379

Nuevas indicaciones:

Cáncer de ovario

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer avanzado de ovario epitelial de alto grado, de trompa de Falopio, o peritoneal primario, con mutación BRCA, recientemente diagnosticado, que están en respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) a quimioterapia de primera línea basada en platino.
- el tratamiento de mantenimiento de pacientes adultas con cáncer ovárico de alto grado en recaída platino-sensible con mutación BRCA (incluyendo trompa de Falopio o primario peritoneal) quienes están respondiendo (respuesta completa o parcial) a quimioterapia basada en platino.

Lynparza está indicado como monoterapia para:

el tratamiento de pacientes adultas con cáncer metastásico de seno con mutación de la línea germinal BRCA 1/2 HER2-negativo con ECOG 0-1 que hayan sido tratadas previamente con antraciclina y taxano.

Adenocarcinoma de páncreas:

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de mantenimiento del adenocarcinoma metastásico de páncreas con mutación de la línea germinal BRCA en pacientes adultos en quienes la enfermedad no ha progresado durante el tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino.

Cáncer de próstata

Lynparza está indicado como monoterapia para:

- El tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración y mutaciones en los genes de reparación de recombinación homóloga (línea germinal y/o somática) quienes han progresado después del tratamiento con agentes hormonales de nueva generación.

Nueva dosificación / grupo etario:

El tratamiento con Lynparza debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el uso de productos medicinales anticancerosos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Detección de las mutaciones en BRCA y otras mutaciones en el gen de reparación de recombinación homóloga, HRR (Por sus siglas en inglés):

La mutación de los genes BRCA debería ser determinada por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad a cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal o tumoral) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer metastásico de seno HER2-negativo: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Los pacientes deben tener confirmación de mutación de por lo menos un gen de susceptibilidad al cáncer de seno (BRCA) (identificada por una prueba de línea germinal) antes de iniciar tratamiento con Lynparza.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutaciones en los genes HRR (mCRPC): Los pacientes deben tener confirmación de una mutación de los genes de reparación de recombinación homóloga (HRR, por sus siglas en inglés), (bien sea usando una muestra de tejido, ctDNA obtenido de una muestra de plasma o DNA germinal obtenido de una muestra de sangre (biopsia líquida) u otra muestra no tumoral) antes de iniciar el tratamiento con Lynparza. El estatus genético del HRR debería ser determinado por un laboratorio experimentado que emplee un método de análisis validado.

Dosis en adultos

Lynparza está disponible como tabletas de 100 mg y 150 mg.

La dosis recomendada de Lynparza es de 300 mg (dos tabletas de 150 mg) dos veces al día, equivalente a una dosis total diaria de 600 mg. La tableta de 100 mg está disponible para reducción de la dosis.

Duración del tratamiento

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Cáncer de ovario en recaída sensible a platino: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento de cáncer de ovario avanzado recientemente diagnosticado en combinación con bevacizumab: Los pacientes pueden continuar el tratamiento por 2 años o hasta que ocurra progresión de la enfermedad. Los pacientes con una respuesta completa (sin evidencia radiológica de enfermedad) a los 2 años deben suspender el tratamiento. Los pacientes con evidencia de enfermedad a los 2 años, quienes en opinión del médico tratante puedan obtener beneficio adicional del tratamiento continuo con Lynparza, pueden ser tratadas por más de 2 años.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Consulte la Información para prescribir de bevacizumab para obtener información sobre la dosificación recomendada.

Cáncer de seno metastásico HER2-negativo: Se recomienda continuar el tratamiento hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Tratamiento de mantenimiento después de la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Cáncer de próstata metastásico resistente a castración con mutación en los genes HRR: Se recomienda que el tratamiento continúe hasta que ocurra progreso de la enfermedad subyacente.

Omisión de una dosis

Si un paciente omite una dosis de Lynparza, debe tomar su siguiente dosis normal a la hora programada.

Ajustes de la dosis

Por eventos adversos

El tratamiento puede ser interrumpido para manejar eventos adversos y se puede considerar la posibilidad de reducir la dosis.

La reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 250 mg (una tableta de 150 mg y una tableta de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 500 mg).

Si se requiere una reducción adicional de la dosis, entonces se recomienda una reducción a 200 mg (dos tabletas de 100 mg) dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 400 mg).

Coadministración con inhibidores de CYP3A

No se recomienda el uso concomitante de inhibidores potentes o moderados de CYP3A y se debe considerar la posibilidad de administrar agentes alternativos. Si se debe coadministrar un inhibidor potente de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 100 mg (una tableta de 100 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 200 mg). Si se debe coadministrar un inhibidor moderado de CYP3A, la reducción recomendada de la dosis de Lynparza es a 150 mg (una tableta de 150 mg) tomada dos veces al día (equivalente a una dosis total diaria de 300 mg).

Poblaciones especiales de pacientes

Niños y adolescentes: Lynparza no está indicado para uso en pacientes pediátricos puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de Lynparza en niños y adolescentes.

Ancianos (>65 años): No se requiere ajuste de la dosis para pacientes ancianos. Los datos clínicos en pacientes de 75 años de edad y mayores son limitados.

Daño renal: Para pacientes con daño renal moderado (depuración de creatinina 31 – 50 ml/min), la dosis de Lynparza es 200 mg (dos 100 mg tabletas) dos veces al día equivalente a una dosis total diaria de 400 mg). Lynparza no se recomienda para pacientes con daño renal severo o enfermedad renal terminal (depuración de creatinina \leq 30 ml/min) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes. Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño renal leve (depuración de creatinina 51 – 80 ml/min) sin ajuste de la dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Daño hepático: Lynparza puede ser administrado a pacientes con daño hepático leve o moderado (clasificación A o B de Child-Pugh) sin ajuste de la dosis.

Lynparza no se recomienda para uso en pacientes con daño hepático severo (clasificación C de Child-Pugh) considerando que no se ha estudiado la seguridad y eficacia en estos pacientes.

Método de administración

Para uso oral. Las tabletas de Lynparza se deben deglutir enteras y no se deben masticar, triturar, disolver ni dividir. Las tabletas de Lynparza se pueden tomar con o sin alimento.

Nuevas precauciones o advertencias:

Toxicidad hematológica

Se ha reportado toxicidad hematológica en pacientes tratados con Lynparza, incluyendo diagnósticos clínicos y/o hallazgos de laboratorio de anemia, neutropenia, trombocitopenia y linfopenia generalmente leve o moderada (grado 1 o 2 CTCAE). Los pacientes no deben iniciar tratamiento con Lynparza hasta que se hayan recuperado de la toxicidad hematológica causada por tratamiento anticanceroso previo (los niveles de hemoglobina, plaquetas y neutrófilo deben ser \leq grado 1 CTCAE). Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento y periódicamente después de este tiempo, monitorear para detectar cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento.

Si una paciente desarrolla toxicidad hematológica severa o dependencia de transfusión sanguínea, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pruebas hematológicas apropiadas. Si los parámetros sanguíneos permanecen clínicamente anormales después de 4 semanas de interrupción de la dosis de Lynparza, se recomienda análisis de la médula ósea y/o análisis citogenético sanguíneo.

Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda

La incidencia de SMD/LMA en pacientes tratadas en estudios clínicos con monoterapia con Lynparza, incluyendo seguimiento a largo plazo, fue $<1.5\%$ con mayor incidencia en pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y fueron seguidos durante 5 años. La mayoría de eventos tuvieron un desenlace mortal. La duración de la terapia con Lynparza en pacientes que desarrollaron SMD/LMA varió de $<$ de 6 meses a $>$ de 4 años.

Todos los pacientes tenían factores contribuyentes potenciales para el desarrollo de SMD/LMA, habiendo recibido quimioterapia previa con agentes a base de platino. Muchas también habían recibido otros tratamientos lesivos del DNA. La mayoría de reportes fueron de portadoras de mutación de la línea germinal BRCA (gBRCAm) y algunas de los pacientes tenían una historia de más de una enfermedad maligna primaria o de displasia de médula ósea.

Si se confirma SMD y/o LMA durante el tratamiento con Lynparza, se recomienda discontinuar Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Neumonitis

Se ha reportado neumonitis en $<1.0\%$ de pacientes tratadas con monoterapia con Lynparza en estudios clínicos. Los informes de neumonitis no tenían un patrón clínico consistente y eran desorientadores debido a varios factores predisponentes (cáncer y/o metástasis en los

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pulmones, enfermedad pulmonar subyacente, historia de tabaquismo, y/o quimioterapia y radioterapia previa). Cuando se ha usado Lynparza en estudios clínicos, en combinación con otros tratamientos, se han producido eventos con un desenlace mortal. Si los pacientes presentan síntomas nuevos o empeoramiento de síntomas respiratorios tales como disnea, tos y fiebre, o se observa un hallazgo radiológico anormal, se debe interrumpir el tratamiento con Lynparza e iniciar pronto una investigación. Si se confirma neumonitis, se debe discontinuar el tratamiento con Lynparza y ofrecer tratamiento apropiado a la paciente.

Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción (inhibición de PARP), Lynparza podría causar daño fetal al administrarlo a una mujer embarazada. Estudios no clínicos en ratas han mostrado que olaparib causa efectos adversos sobre la supervivencia embriofetal e induce malformaciones fetales importantes a exposiciones inferiores a las esperadas a la dosis humana recomendada de 300 mg dos veces al día.

Lynparza no debe ser tomado durante el embarazo. Si la paciente queda embarazada mientras esté tomando este fármaco, debe recibir información sobre el riesgo potencial para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino y sus compañeras mujeres en edad reproductiva que deben usar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con Lynparza y por 3 meses después de recibir la última dosis de Lynparza.

Lactancia materna

No se ha estudiado la excreción de olaparib en la leche de animales o madres lactantes. Se debe recomendar a las madres lactantes no alimentar al seno a sus bebés durante el tratamiento con Lynparza y por un mes después de recibir la última dosis de Lynparza.

Interacciones con otros productos medicinales

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inhibidores potentes o moderados de CYP3A. Si se debe coadministrar un inhibidor potente o moderado de CYP3A, se debe reducir la dosis de Lynparza.

No se recomienda la coadministración de Lynparza con inductores potentes o moderados de CYP3A. En caso de que una paciente que ya esté recibiendo Lynparza requiera tratamiento con un inductor potente o moderado de CYP3A, el médico formulador debe estar consciente de que la eficacia de Lynparza se puede reducir sustancialmente.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de las reacciones adversas

La monoterapia con Lynparza se ha asociado a hallazgos de laboratorio y/o diagnósticos clínicos, generalmente de severidad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) y que usualmente no requieren suspensión del tratamiento.

Lista tabulada de reacciones adversas en estudios clínicos

El perfil de seguridad se basa en datos combinados de pacientes con tumores sólidos tratados con monoterapia con Lynparza.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han identificado las siguientes reacciones adversas en estudios clínicos completados con pacientes que estaban recibiendo monoterapia con Lynparza, en los cuales se conoce la exposición de la paciente. En la Tabla 1 se encuentran las Reacciones Medicamentosas Adversas organizadas según la MedDRA System Organ Class (SOC) y luego según el término preferido de MedDRA. Dentro de cada SOC, los términos preferidos están organizados según frecuencia descendente y luego según la gravedad decreciente. Las frecuencias de ocurrencia de reacciones adversas se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1000$); y muy raras ($< 1/10,000$) incluyendo los informes aislados.

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios clínicos

MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Neoplasmas benignos, malignos e inespecíficos (incluyendo quistes y pólipos)	Síndrome mielodisplásico /Leucemia mieloide aguda	Infrecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Anemia ^a	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Neutropenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Trombocitopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
	Leucopenia ^a	Muy frecuentes	Frecuentes
Trastornos del sistema inmune	Linfopenia	Frecuentes	Infrecuentes
	Hipersensibilidad ^a	Infrecuentes	Raro
Trastornos del metabolismo y nutrición	Angioedema	Infrecuentes	-
	Disminución del apetito	Muy frecuentes	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Dolor de cabeza	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disgeusia	Muy frecuentes	-

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA SOC	Término de MedDRA	Descriptor CIOMS/ Frecuencia general (Todos los grados de CTCAE)	Frecuencia de CTCAE grado 3 y más alto
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^a	Muy frecuentes	Infrecuentes
	Disnea ^a	Muy frecuente	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Muy frecuentes	Frecuentes
	Diarrea	Muy frecuentes	Frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Frecuentes
	Dispepsia	Muy frecuentes	-
	Estomatitis ^a	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Dolor abdominal alto	Frecuentes	Infrecuentes
	Rash ^a	Frecuentes	Infrecuentes
Trastornos generales	Dermatitis	Infrecuentes	-
	Eritema nodoso	Raro	-
Trastornos generales	Fatiga (incluyendo astenia)	Muy frecuentes	Frecuentes
Investigaciones	Aumento de la creatinina en sangre	Frecuentes	Raro
	Elevación del volumen corpuscular medio	Infrecuentes	-

^a El MSD/LMA incluye los términos preferidos de leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide
Anemia incluye términos preferidos (PTs) de anemia, anemia macrocítica, eritropenia, hematocrito disminuido hemoglobina reducida, anemia normocrómica, anemia normocítica y recuento eritrocitario sanguíneo disminuido;
Neutropenia incluye PTs de agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia, infección neutropénica, sepsis y recuento neutrofílico reducido;
Leucopenia incluye PTs de leucopenia y recuento leucocitario sanguíneo disminuido
Trombocitopenia incluye PTs de recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia;;
Linfopenia incluye PTs de recuento de linfocitos disminuido;
: Hipersensibilidad incluye PTs de hipersensibilidad e hipersensibilidad medicamentosa;
Tos incluye PTs de tos y tos productiva;
Rash incluye PTs de eritema, rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash máculo-papular, rash papular y rash pruriginoso
Dermatitis incluye PTs de dermatitis, dermatitis alérgica.
* como se observó en el contexto pos-marketing.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome mielodisplásico/Leucemia mieloide aguda

En los ensayos clínicos, en todas las indicaciones, los SMD/LMA se presentó infrecuentemente en pacientes en tratamiento y durante el seguimiento de seguridad de 30 días, y < 1,5% en cualquier momento después de iniciar olaparib, incluidos los casos solicitados activamente durante el seguimiento a largo plazo para la sobrevida global.

En pacientes con cáncer de ovario recidivante sensible al platino BRCAm que habían recibido al menos dos líneas previas de quimioterapia con platino y recibieron tratamiento durante la fase de estudio hasta la progresión de la enfermedad (estudio SOLO2, con tratamiento con olaparib ≥ 2 años en el 45% de los pacientes), la incidencia de SMD/LMA fue del 8% en pacientes que recibieron olaparib y del 4% en pacientes que recibieron placebo a un seguimiento de 5 años. En el grupo olaparib, 9 de los 16 casos de SMD/LMA ocurrieron después de la interrupción del olaparib durante el seguimiento de sobrevida.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La incidencia de SMD/LMA se observó en el contexto de la sobrevida global prolongada en el brazo olaparib y el inicio tardío del SMD/LMA. El riesgo de SMD/LMA permanece $< 1,5\%$ a los 5 años de seguimiento en el entorno de primera línea cuando se administra tratamiento de mantenimiento de olaparib después de una línea de quimioterapia con platino durante una duración de 2 años.

Toxicidad hematológica

La anemia y otras toxicidades hematológicas son generalmente de grado bajo (grado 1 o 2 CTCAE), aunque existen informes de eventos grado 3 CTCAE y mayores. La anemia fue la reacción adversa grado ≥ 3 CTCAE más frecuente informada en estudios clínicos, reportándose la primera aparición usualmente en los primeros 3 meses de tratamiento. Se ha demostrado una relación exposición-respuesta entre olaparib y reducciones en la hemoglobina.

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (disminuciones) desde el nivel inicial en la hemoglobina fue de 20%, de 15% en el recuento absoluto de neutrófilos, de 5% en las plaquetas, de 30% en los linfocitos y de 20% en los leucocitos (todos los % aproximados).

La incidencia de elevaciones del volumen corpuscular medio desde bajo o normal inicialmente hasta niveles por encima del límite superior normal fue de aproximadamente 55%. Los niveles parecieron regresar a lo normal después de discontinuar el tratamiento y no parecieron tener ninguna consecuencia clínica.

Se recomienda un examen inicial, seguido por monitoreo mensual de cuadro hemático completo por los primeros 12 meses de tratamiento, y periódicamente después de este tiempo, para monitorear cambios clínicamente significativos en cualquier parámetro durante el tratamiento que pueda requerir interrupción o reducción de la dosis y/o tratamiento adicional.

Otros hallazgos de laboratorio

En estudios clínicos con Lynparza, la incidencia de cambios grado ≥ 2 CTCAE (elevaciones) desde el nivel inicial en la creatinina sanguínea fue de aproximadamente 10%. Datos de un estudio doble-ciego placebo-controlado mostraron un aumento promedio hasta de 23% desde el nivel inicial que permaneció constante con el transcurso del tiempo y regresó al nivel inicial después de discontinuar el tratamiento, sin secuelas clínicas evidentes. El 90% de los pacientes tenía valores de creatinina grado 0 CTCAE en el nivel inicial y el 10% mostraba grado 1 CTCAE inicialmente.

Náuseas y vómito

Generalmente las náuseas fueron reportadas muy precozmente, con la primera aparición dentro del primer mes de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó vómito tempranamente, con la primera aparición dentro de los primeros dos meses de tratamiento con Lynparza en la mayoría de los pacientes. Se reportó que tanto las náuseas como el vómito fueron intermitentes en la mayoría de los pacientes.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.1.10. TRELEGY ELLIPTA 100mcg/62.5mcg/25mcg POLVO PARA INHALACIÓN

Expediente : 20156998
Radicado : 20211034736 / 20211195553
Fecha : 24/09/2021
Interesado : GlaxoSmithKline Colombia S.A

Composición:

Cada dosis contiene 100 microgramos de furoato de fluticasona, 62.5 microgramos de umeclidinio (equivalentes a 74.2 microgramos de bromuro de umeclidinio) y 25 microgramos de vilanterol (como trifrenatato).

Indicaciones: (Del Registro)

Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada., Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Trelegy Ellipta está contraindicado en pacientes con alergia severa a las proteínas de la leche o que han demostrado hipersensibilidad al furoato de fluticasona, umeclidinio, vilanterol o cualquiera de los excipientes.

Forma farmacéutica: Polvo para inhalación

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021012477 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.1.4, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión GDS09/IP110 (04 de marzo de 2020) allegado mediante radicado No. 20211195553
- Información para Prescribir versión GDS09/IP110 (04 de marzo de 2020) allegado mediante radicado No. 20211195553

Nuevas indicaciones:

Asma

Trelegy Ellipta 100/62,5/25 mcg está indicado como tratamiento de mantenimiento a largo plazo, una vez al día, del asma en pacientes de 18 años o más que no están adecuadamente controlados a pesar de tener una combinación de una dosis media o alta de ICS y un LABA de mantenimiento. TRELEGY ELLIPTA no está indicado para el alivio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del broncoespasmo agudo.

EPOC

Trelegy Ellipta está indicado como tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) moderada a severa, quienes no están adecuadamente controlados con la combinación de un corticosteroide inhalado y un agonista beta-2 de acción prolongada o con la combinación de un agonista beta-2 de acción prolongada y un antagonista de receptor muscarínico de acción prolongada. Para efectos en el control de síntomas y prevención de exacerbaciones ver sección de propiedades farmacológicas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Trelegy Ellipta es para inhalación oral únicamente. Trelegy Ellipta debe administrarse una vez diariamente, ya sea en la mañana o por la tarde, pero siempre a la misma hora cada día.

Después de la inhalación, el paciente debe enjuagar su boca con agua sin tragarla.

Poblaciones

ASMA

Los pacientes deberán estar conscientes que Trelegy Ellipta debe utilizarse con regularidad, aun cuando no presenten síntomas.
Si aparecen los síntomas agudos en el período entre las dosis, debe inhalarse un agonista-beta2 de acción corta para el alivio inmediato.

Los pacientes deben ser reevaluados periódicamente por un médico para que la concentración de Trelegy Ellipta que reciben permanezca siendo la óptima y solo sea cambiada por recomendación médica.

Adultos

La dosis recomendada de Trelegy Ellipta es:

Una inhalación de Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día.

Una dosis inicial de Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos debe considerarse para los pacientes que requieren una dosis baja a mediana del corticosteroide inhalado en combinación con un antagonista de los receptores muscarínicos de acción larga y un agonista de los beta2 de acción larga.

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia de Trelegy Ellipta no se ha establecido en niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

EPOC

Adultos

La dosis recomendada y máxima es una inhalación de Trelegy Ellipta de 100/62.5/25 microgramos una vez al día.

Niños y adolescentes

El uso en pacientes menores de 18 años de edad no es relevante para la indicación de EPOC en este producto.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ASMA y EPOC

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de la posología en los pacientes mayores de 65 años.

Insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la posología para los pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Debe tenerse precaución al administrar la dosis a pacientes con insuficiencia hepática quienes pueden estar en mayor riesgo de reacciones adversas sistémicas asociadas con corticosteroides.

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa la dosis máxima es 100/62.5/25 microgramos

Nuevas advertencias y precauciones:

Usar con precaución en pacientes con hipertiroidismo, diabetes o epilepsia.

Exacerbaciones

Trelegy Ellipta no debe utilizarse para tratar síntomas agudos de asma o una exacerbación aguda en EPOC para lo cual se requiere un broncodilatador de acción corta.

Incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta para aliviar los síntomas indica un deterioro en el control y un médico debe evaluar a los pacientes.

Los pacientes con asma o EPOC no deben suspender la terapia con Trelegy Ellipta, sin la supervisión de un médico ya que los síntomas pueden recurrir después de la interrupción.

Los eventos adversos relacionados con asma y las exacerbaciones pueden ocurrir durante el tratamiento con Trelegy Ellipta. A los pacientes debe pedírseles continuar con el tratamiento, pero consultar a un médico si los síntomas de asma permanecen sin control o empeoran después del inicio con Trelegy Ellipta.

Broncoespasmo paradójico

Al igual que con otra terapia de inhalación, se puede presentar broncoespasmo paradójico con un incremento inmediato de sibilancias después de la administración y puede ser potencialmente letal. El tratamiento con Trelegy Ellipta debe suspenderse de inmediato, se debe evaluar al paciente y se debe instituir una terapia alternativa en caso de ser necesario.

Efectos cardiovasculares

Es posible que se observen efectos cardiovasculares, como arritmias cardíacas ej. Fibrilación auricular y taquicardia después de la administración de antagonistas de receptores muscarínicos o agentes simpaticomiméticos, incluyendo umeclidinio o vilanterol, respectivamente. Por lo tanto, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable o potencialmente letal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa que reciben Trelegy Ellipta, debe utilizarse la dosis de 100/62.5/25 microgramos y los pacientes deben

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



monitorearse respecto a las reacciones adversas relacionadas a los corticosteroides sistémicos (véase Posología y método de administración).

Efectos sistémicos de los corticosteroides

Los efectos sistémicos pueden ocurrir con cualquier corticosteroide inhalado, particularmente en altas dosis prescritas por periodos prolongados. Existe mayor probabilidad de que estos efectos se presenten con corticosteroides orales. Los posibles efectos sistémicos incluyen supresión hipotalámico-hipofisario-adrenal (HPA), reducción en la densidad mineral ósea, cataratas, glaucoma y coriorretinopatía serosa central (CSCR).

Al igual que con todos los medicamentos que contienen corticosteroides, Trelegy Ellipta debe administrarse con precaución en pacientes con tuberculosis pulmonar o en pacientes con infecciones crónicas o sin tratamiento.

Actividad antimuscarínica

Consistente con su actividad antimuscarínica, Trelegy Ellipta debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o retención urinaria.

Neumonía

En línea con el efecto de clase conocido de los corticosteroides inhalados, se observaron eventos de neumonía (incluyendo neumonías que resultan en hospitalización) en pacientes con EPOC que reciben Trelegy Ellipta. En algunos casos, se han notificado eventos letales de neumonía con el uso de fármacos que contienen el corticosteroide inhalado furoato de fluticasona, incluyendo Trelegy Ellipta (véase Reacciones adversas). Los médicos deben permanecer atentos respecto al posible desarrollo de neumonía en pacientes con EPOC, ya que las características clínicas de dichas infecciones se superponen con los síntomas de las exacerbaciones de EPOC. Los factores de riesgo para neumonía en pacientes con EPOC que reciben fármacos con corticosteroides inhalados incluyen ser fumadores actuales, ser pacientes con una historia de neumonía previa, ser pacientes con un bajo índice de masa corporal y ser pacientes con EPOC severa. Estos factores deben considerarse cuando se prescriba Trelegy Ellipta y debe volver a evaluarse el tratamiento en caso de que ocurra neumonía.

No puede excluirse un incremento en la incidencia de neumonía en pacientes con asma que reciben dosis más altas de Trelegy Ellipta. Esto es con base en la experiencia clínica con furoato de fluticasona/vilanterol, en donde hubo una tendencia hacia un incremento en el riesgo de neumonía por furoato de fluticasona/vilanterol de 200/25 microgramos comparado con furoato de fluticasona/vilanterol de 100/25 microgramos y placebo.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Aumento del riesgo de exacerbaciones severas y de muerte, relacionado con su consumo, como monoterapia en el tratamiento del asma. El uso de un LABA solo, sin el uso de un medicamento para el control del asma a largo plazo, tal como un corticosteroide inhalado, está contraindicado en el tratamiento del asma.

Trelegy Ellipta contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Nuevas reacciones adversas:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Datos de estudios clínicos

Los datos de un estudio clínico de asma fase III y tres estudios clínicos de EPOC fase III se utilizaron para determinar la frecuencia de las reacciones adversas asociadas con Trelegy Ellipta (ver tabla 1). En el programa de desarrollo clínico de asma, un total de 1,623 sujetos adultos fueron evaluados en reacciones adversas. En el programa de desarrollo clínico de EPOC, un total de 5,589 sujetos adultos fueron incluidos en una evaluación integrada de reacciones adversas.

Se informa la frecuencia más alta, cuando las frecuencias de reacción adversa difirieron entre estudios y poblaciones.

Las reacciones adversas se enlistan por clase de sistema orgánico MedDRA y frecuencia (ver Tabla 1). Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de reacciones adversas:

Muy común: $\geq 1/10$

Común: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco común: $\geq 1/1000$ a $< 1/100$

Rara: $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$

Muy rara: $< 1/10000$

Tabla 1. Reacciones adversas

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy común
	Neumonía*	Común
	Infección de vías respiratorias superiores	
	Bronquitis	
	Faringitis	
	Rinitis	
	Sinusitis	
	Influenza	
	Candidiasis de boca y garganta	
Infección de las vías urinarias		
Infección viral de las vías respiratorias		
Trastorno del sistema nervioso	Cefalea	Común
	Disgeusia	Poco común
Trastornos cardíacos	Taquiarritmia supraventricular	Poco común
	Taquicardia	
	Fibrilación auricular	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Común
	Dolor bucofaringeo	Común
	Disfonía	
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Común
	Boca seca	Poco común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	Común
	Dolor de espalda	Poco común
	Fracturas	

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



* Neumonía (véase Advertencias y precauciones especiales para su uso)

EPOC

En un total de 1,810 pacientes con EPOC avanzada (media del FEV1 post-broncodilatador del 45% del predictivo, desviación estándar [SD] 13%, en la visita de evaluación), 65% de quienes tuvieron una experiencia de exacerbación moderada/severa de EPOC en el año previo al ingreso del estudio (estudio CTT116853), se notificó una mayor incidencia de eventos de neumonía en pacientes que recibieron Trelegy Eliipta (20 pacientes, 2%) que en los pacientes que recibieron budesonida/formoterol (7 pacientes, <1%). Neumonías que requirieron hospitalización se presentaron en 1% de los pacientes que recibieron Trelegy Eliipta y <1% de los pacientes que recibieron budesonida/formoterol hasta 24 semanas. Se notificó un caso letal de neumonía en un paciente que recibió Trelegy Eliipta. En el subconjunto de 430 pacientes tratados por hasta 52 semanas, la incidencia de eventos de neumonía reportados en el grupo de Trelegy Eliipta igualó la del grupo de budesonida/formoterol con el 2%.

En un estudio de 52 semanas, un total de 10,355 pacientes con EPOC y antecedentes de 1 o más exacerbaciones moderadas o severas dentro de los 12 meses anteriores (media del FEV1 post-broncodilatador del 46% predictivo, SD 15%) (estudio CTT116855), la incidencia de neumonía fue de 8% para Trelegy Eliipta (n = 4,151), 7% para furoato de fluticasona/vilanterol (n = 4,134), y 5% para umeclidinio/vilanterol (n = 2,070). Se presentó neumonía fatal en 12 de 4,151 pacientes (3.5 por 1,000 años-paciente) que recibieron Trelegy Eliipta, 5 de 4,134 pacientes (1.7 por 1,000 años-paciente) que recibieron furoato de fluticasona/vilanterol y 5 de 2,070 pacientes (2.9 por 1,000 años-paciente) que recibieron umeclidinio/vilanterol.

La incidencia de eventos de neumonía con Trelegy Eliipta es comparable con aquella observada con 100/25 microgramos de furoato de fluticasona/vilanterol en los estudios clínicos en EPOC.

Asma

En pacientes con asma (estudio 205715) tratados hasta por 52 semanas, la incidencia de neumonía fue del 1% (5 de 406 pacientes) para Trelegy Eliipta 100/62.5/25 microgramos. La incidencia de neumonía fue de 2% en el grupo de furoato de fluticasona/vilanterol 100/25 microgramos (7 de 407 pacientes). La incidencia de eventos de neumonía que requieren hospitalización fue <1% para todos los grupos. No hubo eventos de neumonía fatal.

Datos post comercialización

Clase de sistema orgánico	Reacción(es) adversa(s)	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria y erupción cutánea.	Raro

Nuevas interacciones:

Las interacciones medicamentosas clínicamente significativas mediadas por furoato de fluticasona, umeclidinio o vilanterol en dosis clínicas se consideran poco probables debido a las bajas concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración inhalada.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interacción con beta bloqueadores

Los bloqueadores betaadrenérgicos pueden debilitar o antagonizar el efecto de los agonistas beta2-adrenérgicos como el vilanterol. En caso de que se requieran beta bloqueadores, se deben considerar los betabloqueadores cardio selectivos; no obstante, se debe tener precaución durante el uso simultáneo de beta bloqueadores no selectivos y selectivos.

Interacción con inhibidores de CYP3A4

El furoato de fluticasona y vilanterol, ambos componentes de Trelegy Eliipta, se eliminan rápidamente a través del metabolismo extensivo del primer paso mediado por la enzima CYP3A4.

Se recomienda tener precaución al coadministrarse con fuertes inhibidores de CYP3A4 (ej. ketoconazol, ritonavir) ya que existe el potencial de una exposición sistémica elevada tanto a furoato de fluticasona como a vilanterol, lo que podría conducir a un incremento en el potencial de reacciones adversas.

Otros antimuscarínicos de larga acción y agonistas beta2-adrenérgicos de larga acción

La coadministración de Trelegy Eliipta con otros antagonistas muscarínicos de larga acción o agonistas beta2 adrenérgicos de larga acción no se ha estudiado y no se recomienda ya que puede potenciar las reacciones adversas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.11. TRACTOCILE 37,5 MG/ 5 ML CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN POR INFUSIÓN TRACTOCILE 6,75 MG/0,9 ML SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

Expediente : 19982404 / 19982405
Radicado : 20211196641 / 20211196645
Fecha : 27/09/2021
Interesado : Laboratorios Biopas S.A.

Composición:

Cada vial de 5 mL de solución contiene 37.5 mg de atosiban (como acetato).
Cada vial de 0.9 mL de solución contiene 6.75 mg de atosiban (como acetato).

Forma farmacéutica:

Concentrado para solución por infusión
Solución para infusión intravenosa

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Demorar el nacimiento inminente de pretérmino en mujeres embarazadas que presentan las siguientes características: contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración a una frecuencia mayor a 4 contracciones durante 30 minutos. Dilatación cervical de 1 a 3cm (0 a 3 para nulíparas) y borrado de cuello mayor del 50%. Edad gestacional a partir de las 24 semanas hasta las 33 semanas completas con frecuencia cardíaca fetal normal y edad mayor a 18 años.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones

Tractocile no se debe emplear en las siguientes situaciones:

- edad gestacional menor de 24 o mayor de 33 semanas completas
- rotura prematura de las membranas después de las 30 semanas de gestación
- frecuencia cardíaca fetal anormal
- hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato
- eclampsia y preclamsia grave que exija el parto
- muerte intrauterina del feto
- sospecha de infección intrauterina
- placenta previa
- abrupcio placenta (desprendimiento prematuro de la placenta)
- cualquier otra condición de la madre o del feto en la que la continuación del embarazo sea peligrosa
- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Precauciones o advertencias

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Cuando atosiban se emplea en pacientes en las cuales no se puede excluir la rotura prematura de las membranas, se deben valorar los beneficios del retraso del parto frente al riesgo potencial de corioamnionitis.

No existe experiencia con el tratamiento de atosiban en pacientes con insuficiencia renal o hepática. Es probable que la insuficiencia renal no requiera un ajuste de dosis, ya que sólo se excreta una pequeña cantidad de atosiban en la orina. En pacientes con insuficiencia hepática, se debe usar atosiban con precaución.

La experiencia clínica con el uso de atosiban en embarazos múltiples y en edades gestacionales entre 24 y 27 semanas es limitada debido al pequeño número de pacientes tratadas. Por tanto, el beneficio de atosiban en estos subgrupos es incierto.

El tratamiento con tractocile se puede volver a repetir, pero la experiencia clínica disponible con varios retratamientos es limitada, hasta un máximo de 3.

En caso de retraso del crecimiento intrauterino, la decisión de continuar o reiniciar la administración de tractocile dependerá de la evaluación de la madurez fetal.

Durante la administración de atosiban y en caso de persistencia de las contracciones uterinas se debe considerar la monitorización de las contracciones uterinas y de la frecuencia cardíaca fetal.

Atosiban, como antagonista de la oxitocina, puede facilitar teóricamente el relajamiento uterino y la hemorragia postparto, por lo que se debe controlar la pérdida de sangre después

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



del parto. Sin embargo, durante los estudios clínicos no se observaron contracciones uterinas inadecuadas después del parto.

Se sabe que los embarazos múltiples y los medicamentos con actividad tocolítica como los bloqueantes del canal del calcio y betamiméticos se asocian con un incremento del riesgo de edema pulmonar. Por lo tanto, atosiban debe usarse con precaución en casos de embarazos múltiples y/o administración concomitante de otros medicamentos con actividad tocolítica.

Venta bajo receta médica.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

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

- Modificación de indicaciones
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211196641 / 20211196645
- Información para Prescribir allegado mediante radicado No. 20211196641 / 20211196645

Nuevas indicaciones:

Tractocile está indicado para retrasar el parto prematuro inminente en mujeres adultas embarazadas que presenten:

- Contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia ≥ 4 contracciones cada 30 minutos.
- Dilatación del cuello uterino de 1 a 3 cm (0 a 3 para las nulíparas) y borrado en $\geq 50\%$.
- Edad gestacional de 24 a 33 semanas completas.
- Frecuencia cardíaca fetal normal

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.12. LUMIGAN® RC

Expediente : 20009282
Radicado : 20211212605
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:

Cada ml tiene 0.1 mg de Bimatoprost

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reducción de la presión intraocular elevada (pio) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (hto) que no pueden ser controlados adecuadamente con la monoterapia tópica con bloqueador beta.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.

advertencias y precauciones: aquellos pacientes que recibirán tratamiento en un solo ojo deben ser informados acerca del potencial crecimiento de las pestañas, el oscurecimiento de la piel alrededor del ojo y el aumento en la pigmentación del iris en el ojo tratado, y por lo tanto, acerca de las notorias diferencias entre los dos ojos (alguno de estos cambios pueden ser permanentes). Debe ser utilizado con precaución en pacientes con daño renal o hepático. Debe ser administrado en el embarazo únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. Los análogos de prostaglandina, incluyendo bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis)

Nuevas advertencias y precauciones:

Advertencias y precauciones:

Inflamación intraocular

Los análogos de prostaglandinas incluyendo bimatoprost se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo uveítis).

Edema macular

Se ha reportado edema macular, incluido edema macular cistoide, durante el tratamiento con la solución oftálmica de bimatoprost al 0.03% para la pio elevada. Lumigan® se deberá utilizar con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con una cápsula del lente posterior rota, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular (por ejemplo cirugía intraocular, oclusiones de las venas retinales, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Pigmentación del iris

Se ha reportado aumento de la pigmentación del iris cuando se ha administrado la solución de bimatoprost. A los pacientes se les deberá informar del potencial de aumento de la pigmentación café del iris, la cual es probable que sea permanente. El cambio en la pigmentación se debe al aumento del contenido de melanina en los melanocitos y no al aumento del número de melanocitos. Se desconocen los efectos en el largo plazo del aumento de la pigmentación iridial. Los cambios en el color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost podrían no hacerse evidentes por varios meses o años. El tratamiento no parece afectar ni los nevus ni las pecas del iris.

Pigmentación del tejido periorbital

Se ha reportado que la solución oftálmica de bimatoprost produce cambios en los tejidos pigmentados. Cuando lumigan® al 0.03% (multidosis) fue instilado directamente en el ojo (para el tratamiento de la pio elevada), los cambios pigmentarios reportados con mayor frecuencia fueron aumento de la pigmentación del tejido periorbital (párpado), de las pestañas y del iris (informes de los estudios 192024-008 y 192024-009). Se ha reportado que la pigmentación del tejido periorbital es reversible en algunos pacientes.

Crecimiento de vello fuera del área de tratamiento

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Existe el potencial de que se presente crecimiento de vello en áreas donde la solución de lumigan® entre repetitivamente en contacto con la superficie de la piel. Por lo tanto, es importante aplicar lumigan® siguiendo las instrucciones y evitar que escurra sobre las mejillas u otras áreas de la piel.

Lesiones y contaminación

Se han recibido reportes de queratitis bacteriana asociada al uso de envases multidosis de productos oftálmicos tópicos. Estos envases han sido inadvertidamente contaminados por pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad ocular concurrente. Los pacientes con disrupción de la superficie epitelial ocular se encuentran en mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

A los pacientes se les deberá dar instrucciones para evitar que la punta del envase dispensador entre en contacto con el ojo o con las estructuras que lo rodean para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución (práctica médica estándar).

Uso de lentes de contacto

Lumigan® 0,03% contienen el preservante cloruro de benzalconio, el cual podría ser absorbido por los lentes de contacto blandos y ocasionar su decoloración. A los pacientes que utilicen lentes de contacto blandos (hidrofilicos) se les deberán dar instrucciones de retirarse los lentes de contacto antes de la administración de lumigan® (multidosis) y de esperar como mínimo 15 minutos después de la administración antes de volverse a colocar los lentes de contacto blandos (práctica médica estándar)..

Únicamente para las indicaciones de reducción de la pio

Posible crecimiento de las pestañas

Antes de iniciar el tratamiento a los pacientes se les deberá informar de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, ya que este fenómeno se ha observado durante el tratamiento con análogos de las prostaglandinas, incluido lumigan® (informes de los estudios 192024-008, 192024-009, 192024-014 y mm-htl-001).

Condiciones inflamatorias u otros glaucomas

Lumigan® no ha sido estudiado en pacientes con condiciones oculares inflamatorias, neovasculares, inflamatorias, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito ni glaucoma de ángulo estrecho.

Uso con análogos de las prostaglandinas en estudios de lumigan® al 0.03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición más frecuente del ojo a más de una dosis de bimatoprost al día puede disminuir el efecto reductor de la pio (informes de los estudios 192024-008 y 192024-009). A los pacientes que utilicen lumigan® con otros análogos de las prostaglandinas se les deberá monitorear para determinar cambios en su presión intraocular.

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 reacciones adversas
- Inseto versión CCDS Versión 13.0 de junio de 2021 allegado mediante radicado No. 20211212605

Nuevas indicaciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



LUMIGAN® RC está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (HTO) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Estudios Clínicos - LUMIGAN® RC al 0.01% - Estudio 192024-031

En un estudio clínico de Fase 3 con una duración de 12 meses, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Informe del Estudio 192024-031), aproximadamente el 38% (71/185) de los pacientes tratados con la solución de gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.01% experimentaron efectos indeseables que se consideró estuvieron relacionados con el tratamiento. El evento adverso relacionado con el tratamiento reportado con mayor frecuencia fue hiperemia conjuntival (principalmente leve y considerada de naturaleza no inflamatoria), el cual se presentó en el 29% de los pacientes. Aproximadamente el 4% (8/185) de los pacientes del grupo de tratamiento con bimatoprost al 0.01% del estudio descontinuaron debido a un evento adverso en el estudio de 12 meses, donde el 1.6% (3/185) descontinuaron por hiperemia conjuntival.

Los siguientes efectos indeseables considerados relacionados con el tratamiento se reportaron durante el tratamiento con gotas oftálmicas de bimatoprost al 0.01% (Informe del Estudio 192024-031, 12 meses). La mayoría fueron oculares, leves y ninguno fue serio.

La frecuencia se definió así: Muy Común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); Muy Raro ($< 1/10,000$).

Desórdenes oculares

Muy Común: Hiperemia ocular/conjuntival

Común: Irritación ocular, Eritema de los párpados, Prurito ocular, Prurito de los párpados, Crecimiento de las pestañas, Queratitis punteada

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Hipertrichosis, Hiperpigmentación de la piel

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Común: Irritación en el sitio de instilación

Experiencia poscomercialización - Lumigan® RC

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso poscomercialización de LUMIGAN® RC al 0.01% (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe poscomercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Desórdenes oculares

Pigmentación blefaral, ojo seco, secreción ocular, edema ocular, edema de párpado, dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, hiperpigmentación de iris, aumento de lagrimeo, edema macular, molestia ocular, cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral, fotofobia, visión borrosa.

Desórdenes del sistema inmune

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica

Desórdenes del sistema nervioso

Mareo, Cefalea

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Asma, exacerbación de asma, disnea

Desórdenes vasculares

Hipertensión

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.13. LUMIGAN® UD

Expediente : 20079123
Radicado : 20211212975
Fecha : 13/10/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:
Cada vial contiene 0.12 mg de Bimatoprost

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: (Del Registro)

Reducción de la presión intraocular elevada (pio) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (hto) que no pueden ser controlados adecuadamente con la monoterapia tópica con bloqueador beta.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. aquellos pacientes que recibirán tratamiento en un solo ojo deben ser informados acerca del potencial crecimiento de las pestañas, el oscurecimiento de la piel alrededor del ojo y el aumento en la pigmentación del iris en el ojo tratado y, por lo tanto, acerca de las notorias diferencias entre los dos ojos (algunos de estos cambios pueden ser permanentes). debe ser utilizado con precaución en pacientes con daño renal o hepático. debe ser administrado durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto. inflamación intraocular: los análogos de prostaglandina, incluyendo bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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 reacciones adversas
- Inserto allegado mediante radicado No. 20211212975

Nuevas indicaciones

LUMIGAN® UD está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (OHT) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Reacciones adversas: Estudios Clínicos – Bimatoprost 0,03% - Solución oftálmica (Unidosis) Libre de preservante (PF) - Estudio 192024-048

El estudio 192024-048 fue un estudio-multicéntrico, aleatorizado, dobleciego, de grupo paralelo controlado con el ingrediente activo, que comparó la eficacia y seguridad de la Solución oftálmica de bimatoprost 0,03% libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD) con LUMIGAN® Multidosis (Solución oftálmica de bimatoprost al 0,03%) en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular y tratados una vez al día por 3 meses. Un total de 302 y 295 pacientes fueron aleatorizados para los grupos de tratamiento de bimatoprost 0,03% libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD) y LUMIGAN® Multidosis al 0,03%, respectivamente. La tabla 1 muestra los eventos adversos, considerados como relacionados con el tratamiento y que fueron reportados en $\geq 1\%$ de los pacientes durante el tratamiento con bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (LUMIGAN® UD). (Reporte 192024- 048, 3 meses). La mayoría fueron oculares y de severidad de ligera y ninguna fue seria.

Tabla 1. Resumen de reacciones adversas en el Estudio 192024-048 en $\geq 1\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con Bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (Unidosis)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de Clasificación por Órganos Término Preferido	Bimatoprost 0,03% Libre de Preservante (PF) (Unidosis) N= 301
Desórdenes Oculares	
Hiperemia conjuntival	72 (23.9%)
Prurito ocular	12 (4.0%)
Queratitis punteada	9 (3.0%)
Sensación de cuerpo extraño en el ojo	7 (2.3%)
Ojo seco	5 (1.7%)
Crecimiento de las pestañas	5 (1.7%)
Dolor ocular	4 (1.3%)
Irritación ocular	3 (1.0%)
Eritema del párpado	3 (1.0%)
Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo	
Hiperpigmentación de la piel	3 (1.0%)

La Tabla 2 presenta las reacciones adversas con una tasa de incidencia <1%.

Tabla 2. Resumen de reacciones adversas en el Estudio 192024-048 en < 1% de los pacientes en el grupo de tratamiento de Bimatoprost 0,03% Libre de preservante (PF) (Unidosis).

Sistema de Clasificación por Órganos Término	Bimatoprost 0.03% PF (Unidosis)
--	---------------------------------

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Preferido	N= 301
Desórdenes Oculares	
Visión borrosa	2 (0.7%)
Crecimiento anormal del pelo	1 (0.3%)
Hiperpigmentación del iris	1 (0.3%)
Incremento del lagrimeo	1 (0.3%)
Edema conjuntival	1 (0.3%)
Astenopia	1 (0.3%)
Prurito de los párpados	1 (0.3%)
Edema del párpado	1 (0.3%)
Fotofobia	1 (0.3%)
Desórdenes del sistema nervioso	
Cefalea	1 (0.3%)

Experiencia postcomercialización:

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso postcomercialización de LUMIGAN® (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe postcomercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Lumigan® UD al 0,03%

Desórdenes oculares

Secreción ocular, malestar ocular, cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral.

Desórdenes del sistema inmune

Reacción de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica.

Desórdenes del sistema nervioso

Mareo,

Desórdenes del sistema respiratorio, torácico y mediastinal

Asma, exacerbación de asma, disnea.

Desórdenes vasculares

Hipertensión

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.1.14. LUMIGAN® SOLUCION OFTALMICA

Expediente : 19923968
Radicado : 20211213048
Fecha : 13/10/2021
Interesado : Allergan de Colombia S.A.

Composición:
Cada ml contiene 0.3 mg de Bimatoprost

Forma farmacéutica: Solución oftálmica

Indicaciones: (Del Registro)

Reduccion de la presion intraocular elevada (pio) en pacientes con glaucoma o con hipertension ocular (hto) que no pueden ser controlados adecuadamente con la monoterapia topica con bloqueador beta.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes. Aquellos pacientes que reciban tratamiento en un solo ojo deben ser informados acerca del potencial crecimiento de las pestañas, el oscurecimiento de la piel alrededor del ojo y el aumento en la pigmentacion del iris en el ojo tratado y, por lo tanto, acerca de las notorias diferencias entre los dos ojos (algunos de estos cambios pueden ser permanentes). Debe ser utilizado con precaucion en pacientes con daño renal o hepatico. Debe ser administrado con precaucion en pacientes con daño renal o hepatico. Debe ser administrado durante el embarazo unicamente si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Inflamación intraocular: los análogos de prostaglandina, incluyendo bimatoprost, se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo, uveítis).

Nuevas advertencias y precauciones:
Advertencias y precauciones:

Inflamación intraocular:

Los análogos de prostaglandinas incluyendo bimatoprost se han reportado que pueden causar inflamación intraocular. Además, debido a que estos productos pueden agravar la inflamación, se debe tener precaución en pacientes con inflamación intraocular activa (por ejemplo uveítis).

Edema macular:

Se ha reportado edema macular, incluido edema macular cistoide, durante el tratamiento con la solución oftálmica de bimatoprost al 0.03% para la pio elevada. Lumigan® se deberá utilizar con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con una cápsula de lente posterior rota, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



macular (por ejemplo cirugía intraocular, oclusiones de las venas retinales, enfermedad inflamatoria ocular y retinopatía diabética).

Pigmentación del iris:

Se ha reportado aumento de la pigmentación del iris cuando se ha administrado la solución de bimatoprost. A los pacientes se les deberá informar del potencial de aumento de la pigmentación café del iris, la cual es probable que sea permanente. El cambio en la pigmentación se debe al aumento del contenido de melanina en los melanocitos y no al aumento del número de melanocitos. Se desconocen los efectos en el largo plazo del aumento de la pigmentación iridial. Los cambios en el color del iris observados con la administración oftálmica de bimatoprost podrían no hacerse evidentes por varios meses o años. El tratamiento no parece afectar ni los nevus ni las pecas del iris.

Pigmentación del tejido periorbital:

Se ha reportado que la solución oftálmica de bimatoprost produce cambios en los tejidos pigmentados. Cuando lumigan® al 0.03% (multidosis) fue instilado directamente en el ojo (para el tratamiento de la pio elevada), los cambios pigmentarios reportados con mayor frecuencia fueron aumento de la pigmentación del tejido periorbital (párpado), de las pestañas y del iris (informes de los estudios 192024-008 y 192024-009). Se ha reportado que la pigmentación del tejido periorbital es reversible en algunos pacientes.

Crecimiento de vello fuera del área de tratamiento:

Existe el potencial de que se presente crecimiento de vello en áreas donde la solución de lumigan® entre repetitivamente en contacto con la superficie de la piel. Por lo tanto, es importante aplicar lumigan® siguiendo las instrucciones y evitar que escurra sobre las mejillas u otras áreas de la piel.

Lesiones y contaminación:

Se han recibido reportes de queratitis bacteriana asociado al uso de envases multidosis de productos oftálmicos tópicos. Estos envases han sido inadvertidamente contaminados por pacientes que, en la mayoría de los casos, tenían una enfermedad ocular concurrente. Los pacientes con disrupción de la superficie epitelial ocular se encuentran en mayor riesgo de desarrollar queratitis bacteriana.

A los pacientes se les deberá dar instrucciones para evitar que la punta del envase dispensador entre en contacto con el ojo o con las estructuras que lo rodean para evitar lesiones oculares y contaminación de la solución (práctica médica estándar).

Uso de lentes de contacto:

Lumigan® 0,03% contienen el preservante cloruro de benzalconio, el cual podría ser absorbido por los lentes de contacto blandos y ocasionar su decoloración. A los pacientes que utilicen lentes de contacto blandos (hidrofilicos) se les deberán dar instrucciones de retirarse los lentes de contacto antes de la administración de lumigan® (multidosis) y de esperar como mínimo 15 minutos después de la administración antes de volverse a colocar los lentes de contacto blandos (práctica médica estándar).

Únicamente para las indicaciones de reducción de la pio

Posible crecimiento de las pestañas:

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de iniciar el tratamiento a los pacientes se les deberá informar de la posibilidad de crecimiento de las pestañas, ya que este fenómeno se ha observado durante el tratamiento con análogos de las prostaglandinas, incluido lumigan® (informes de los estudios 192024-008, 192024-009, 192024-014 y mm-htl-001).

Condiciones inflamatorias u otros glaucomas:

Lumigan® no ha sido estudiado en pacientes con condiciones oculares inflamatorias, neovasculares, inflamatorias, glaucoma de ángulo cerrado, glaucoma congénito ni glaucoma de ángulo estrecho.

Uso con análogos de las prostaglandinas:

En estudios de lumigan® al 0.03% en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, se ha demostrado que la exposición más frecuente del ojo a más de una dosis de bimatoprost al día puede disminuir el efecto reductor de la pio (informes de los estudios 192024-008 y 192024-009). A los pacientes que utilicen lumigan® con otros análogos de las prostaglandinas se les deberá monitorear para determinar cambios en su presión intraocular.

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 reacciones adversas
- Inserto versión CCDS Versión 13.0 de junio 2021 allegado mediante radicado No. 20211213048

Nuevas indicaciones

LUMIGAN® está indicado para la reducción de la presión intraocular elevada (PIO) en pacientes con glaucoma o con hipertensión ocular (OHT) (como monoterapia o como terapia adyuvante a los bloqueadores beta).

Nuevas reacciones adversas

Estudios Clínicos – LUMIGAN® al 0.03% - Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-018T y 192024-021T

Monoterapia:

Al combinar la información de 12 meses de 2 estudios de monoterapia de fase 3 que compararon la solución de gotas oftálmicas de LUMIGAN® al 0.03% una vez al día con timolol, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular (Informe de los Estudios 192024-008 y 192024-009), los eventos adversos, relacionados con el tratamiento, reportados con mayor frecuencia fueron: hiperemia conjuntival (principalmente leve y considerada de naturaleza no inflamatoria) en el 45% de los pacientes, crecimiento de las pestañas (43%) y prurito ocular (15%). Menos del 9% de los pacientes descontinuaron debido a un evento adverso. Los estudios de extensión hasta 5 años no indicaron ningún efecto secundario no observado ya en los estudios de 12 meses (Informes de los Estudios 192024-014 y MMHTL-001). Los siguientes efectos indeseables se reportaron durante las pruebas clínicas de monoterapia con las gotas oftálmicas de LUMIGAN® al 0.03% y que Allergan consideró que estaban posiblemente asociados al tratamiento. La mayoría fueron oculares, entre leves y moderados, y ninguno fue serio. Los datos fueron incluidos de los tratamientos Una

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vece al Día con LUMIGAN® al 0.03% de los estudios que tenían un grupo de control tratado con Timolol (Informes de los Estudios 192024-008, 192024-009, 192024-018T y 192024-021T, estudios de 12 meses) con una N combinada de 739 pacientes tratados con LUMIGAN® al 0.03% y de 504 tratados con Timolol.

La frecuencia se definió así: Muy Común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); Muy Raro ($< 1/10,000$).

Desórdenes oculares

Muy común: Hiperemia conjuntival/ocular, Crecimiento de las pestañas, Prurito ocular.

Común: Conjuntivitis alérgica, Astenopia, Blefaritis, Pigmentación blefaral, Edema conjuntival, Supuración ocular, Irritación ocular, Dolor ocular, Cambio de color de las pestañas (oscurecimiento), Eritema de los párpados, Prurito de los párpados, Sensación de cuerpo extraño en los ojos, Aumento de la pigmentación del iris, Aumento de la lagrimación, Ardor ocular, Resequedad ocular, Fotofobia, Queratitis punteada, Alteración visual/Visión borrosa.

Poco común: Iritis.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Común: Hiperpigmentación de la piel.

Poco común: Hirsutismo.

Terapia Adyuvante:

En 2 ensayos clínicos aleatorizados, enmascarados, en pacientes con glaucoma o hipertensión ocular, tratados con LUMIGAN® 0,03% solución oftálmica en gotas una vez al día y bloqueador beta dos veces al día (N = 246) [Informes de los Estudios 192024-501 y 192024-502], el único evento adverso adicional relacionado con el tratamiento que aún no ha sido mencionado para la monoterapia fue:

Trastornos oculares

Común: Empeoramiento de la agudeza visual.

Experiencia poscomercialización – Lumigan® al 0.03%

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso poscomercialización de LUMIGAN® al 0.03% (Documentos de Justificación, 2008, 2011, 2012, 2014, 2015, 2016, 2018, 2021). Como el informe pos comercialización es voluntario y de una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente la frecuencia de estas reacciones:

Desórdenes oculares

Cambios periorbitarios y palpebrales asociados con atrofia de la grasa periorbitaria y rigidez de la piel que provocan una profundización del surco palpebral, ptosis palpebral, enoftalmos y retracción palpebral, Eritema (periorbitario), Edema palpebral, Edema macular, Malestar ocular.

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Crecimiento anormal de cabello, cambio de color de la piel.

Desórdenes gastrointestinales

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Náuseas

Desórdenes del sistema inmune

Reacciones de hipersensibilidad incluyendo signos y síntomas de alergia ocular y dermatitis alérgica

Desórdenes del sistema nervioso

Mareo, Cefalea

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Asma, exacerbación de asma, disnea.

Desórdenes vasculares

Hipertensión.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2. Medicamentos biológicos

3.4.2.1. PASURTA 140 mg/mL

Expediente : 20155490

Radicado : 20211041565 / 20211168315

Fecha : 23/08/2021

Interesado : Novartis De Colombia S.A.

Composición: Cada mL contiene 140 mg de Erenumab

Forma farmacéutica: Solución para inyección

Indicaciones: (Del Registro)

Para profilaxis en pacientes adultos con migraña episódica (4-14 días por mes de síntomas de migraña), en quienes ha fallado el manejo no farmacológico y al menos a tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021011291 emitido mediante Acta No. 10 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.5, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Modificación de precauciones o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211168315
- Información para Prescribir versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211168315
- Declaración sucinta v2.3 versión 2019-PSB/GLC-1094-s del 16 de enero de 2020 allegado mediante radicado No. 20211168315

Nuevas indicaciones:

Pasurta está indicado para la profilaxis de la migraña en adultos con al menos 4 días de migraña al mes, que hayan presentado eficacia inadecuada o pobre tolerabilidad a por lo menos tres terapias farmacológicas profilácticas diferentes de eficacia reconocida, adecuadamente implementadas.

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología y administración

Posología

La dosis recomendada de Pasurta es de 70 mg administrados una vez al mes.

Algunos pacientes pueden beneficiarse de una dosis de 140 mg administrada una vez al mes.

En caso de omisión de la dosis de Pasurta, administrar lo antes posible. Después, Pasurta puede administrarse mensualmente contando a partir del día en que se administró por última vez.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

No se ha estudiado la seguridad ni la efectividad de Pasurta en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con Pasurta no incluyeron un número suficiente de pacientes de más de 65 años como para poder determinar si esta población de pacientes responde al tratamiento de forma distinta que los pacientes de menor edad. No es necesario ajustar la dosis porque la farmacocinética de erenumab no se ve afectada por la edad.

Disfunción renal

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con disfunción renal leve o moderada. El análisis farmacocinético poblacional de los datos conjuntos de los ensayos clínicos efectuados con Pasurta no reveló diferencias en la farmacocinética del erenumab entre los pacientes con disfunción renal leve o moderada y los pacientes con función renal normal. No se han realizado estudios en pacientes con disfunción renal severa (filtración glomerular estimada [FGe] <30 ml/min/1,73 m²).

Disfunción hepática

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. El erenumab, como anticuerpo monoclonal humano, no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y la depuración hepática no es una vía de eliminación importante del erenumab.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No es de esperar que Pasurta afecte la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Modo de administración

Pasurta se administra por vía subcutánea.

Pasurta está pensado para que el paciente se lo autoadministre.

La administración debe realizarla una persona que haya aprendido a utilizar el producto. Para administrar la dosis de 140 mg, hay que administrar dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 70 mg de Pasurta cada una o una inyección subcutánea de 140 mg.

Siga las indicaciones que figuran en las «Instrucciones de uso» donde se brindan detalles sobre la conservación, la manipulación y la administración del producto.

Instrucciones importantes de uso

Inspeccione visualmente Pasurta para cerciorarse de que no presenta partículas ni un cambio de coloración. Pasurta es una solución límpida u opalescente, incolora o ligeramente amarilla. No use el producto si la solución está turbia, tiene otro color o contiene grumos o partículas.

Administre Pasurta por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o el brazo. Si desea usar la misma zona de inyección, elija un punto de inyección diferente del que usó en la inyección anterior. No inyecte el producto en zonas en las que la piel esté sensible, magullada, enrojecida o dura.

Las jeringas precargadas son para uso único y se han concebido para administrar todo el contenido sin que queden restos.

El capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada contiene goma natural seca (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas en personas sensibles al látex.

Nuevas contraindicaciones:

Pasurta está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad grave al erenumab o a cualquiera de los excipientes.

Nuevas advertencias y precauciones:

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado reacciones de hipersensibilidad grave, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides. Estas reacciones pueden ocurrir en cuestión de minutos, aunque algunas pueden suceder más de una semana después del tratamiento. Si se produce una reacción de hipersensibilidad grave o severa, se debe interrumpir la administración de Pasurta e iniciar el tratamiento adecuado.

Hipertensión

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado sobre el desarrollo de hipertensión y el empeoramiento de la hipertensión preexistente después del uso de erenumab en el entorno posterior a la comercialización. Muchos de los pacientes tenían hipertensión preexistente o factores de riesgo de hipertensión. Hubo casos que requirieron tratamiento farmacológico y, en algunos casos, hospitalización. La hipertensión puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento, pero se informó con mayor frecuencia dentro de los siete días posteriores a la administración de la dosis. En la mayoría de los casos, la aparición o el empeoramiento de la hipertensión se informó después de la primera dosis. Erenumab se suspendió en muchos de los casos notificados.

Monitoree a los pacientes tratados con erenumab para detectar hipertensión de nueva aparición o empeoramiento de la hipertensión preexistente, y considere si se justifica la interrupción de erenumab si la evaluación no logra establecer una etiología alternativa.

Estreñimiento

Durante el uso comercial se han notificado casos de estreñimiento con complicaciones graves luego del uso de Pasurta. Hubo casos que requirieron hospitalización, e incluso algunos en los que fue necesaria una intervención quirúrgica. En la mayoría de estos casos, la aparición del estreñimiento se informó después de la primera dosis de Pasurta; sin embargo, los pacientes también presentaron estreñimiento más adelante durante el tratamiento. En la mayoría de los casos notificados de estreñimiento con complicaciones graves se suspendió la administración de Pasurta. El estreñimiento fue una de las reacciones adversas más frecuentes (hasta el 3%) notificadas en los estudios clínicos [véase el apartado REACCIONES ADVERSAS].

Monitoree a los pacientes tratados con Pasurta para detectar estreñimiento severo y tratarlos según proceda clínicamente. El uso concurrente de medicamentos asociados a una disminución de la motilidad gastrointestinal puede aumentar el riesgo de estreñimiento más severo y la posibilidad de aparición de complicaciones relacionadas con el estreñimiento.

Individuos sensibles al látex

El capuchón extraíble de la jeringa precargada de Pasurta contiene látex de caucho natural seco, que puede causar reacciones alérgicas en individuos sensibles al látex.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil toxicológico

Se agruparon los datos de dos estudios clínicos de fase III y dos estudios clínicos de fase II sobre migraña a fin de evaluar la seguridad de Pasurta en comparación con el placebo hasta 12 semanas después de haber iniciado el tratamiento.

En estos estudios hubo un total de 2656 pacientes (1613 tratados con Pasurta y 1043 con placebo). De estos, 893 sujetos recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta y 507 sujetos recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta.

La población total para el análisis de la seguridad que ingresó en las fases de prolongación con Pasurta sin enmascaramiento incluye 2537 pacientes (2310,3 años-paciente) que

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron al menos una dosis de Pasurta: 2066 pacientes estuvieron expuestos durante 6 meses como mínimo y 1213 pacientes durante al menos 12 meses.

Resumen tabulado de reacciones adversas

La Tabla 1 resume todas las reacciones adversas registradas en los pacientes que recibieron Pasurta durante el período de 12 semanas comparativo con placebo de los estudios agrupados. La mayoría de las reacciones adversas fueron de naturaleza leve o moderada.

La frecuencia se basa en la categoría correspondiente del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS), a saber: muy frecuente ($\geq 10\%$), frecuente ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), infrecuente ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), rara ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy rara ($< 0,01\%$)."

Tabla 1. Reacciones adversas con Pasurta

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacción adversa Término preferente	Categoría de frecuencia	Incidencia global en sujetos tratados con 70 mg (N = 893) n (%)	Incidencia global en sujetos tratados con 140 mg (N = 507) n (%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en la zona de inyección ^a	Frecuentes	50 (5,6) ^a	23 (4,5) ^a
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Frecuentes	12 (1,3)	16 (3,2)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmo muscular	Frecuentes	1 (0,1)	10 (2,0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito ^b	Frecuentes	6 (0,7) ^b	9 (1,8) ^b

a Las reacciones en la zona de inyección comprenden distintos términos preferentes tales como «dolor en la zona de inyección» y «eritema en la zona de inyección».

b El prurito comprende los términos preferentes «prurito generalizado», «prurito» y «erupción pruriginosa».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en la zona de inyección

En el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios agrupados, las reacciones más frecuentes en la zona de inyección en los sujetos que recibieron Pasurta fueron el dolor, el eritema y el prurito. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron de grado 1 de severidad (leve) y transitorias. El dolor en la zona de inyección remitió normalmente en la hora posterior a la administración. Un sujeto tratado con Pasurta 70 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a erupción en la zona de inyección y ningún sujeto

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratado con Pasurta 140 mg s.c. suspendió el tratamiento debido a reacciones en la zona de inyección en el período comparativo con placebo de 12 semanas de los estudios.

Estreñimiento

En el período comparativo con placebo de 12 semanas integral de los estudios, se notificaron 28 casos de estreñimiento en 1400 pacientes tratados con Pasurta. Todos los casos fueron leves o moderados. La gran mayoría de los casos (23) comenzaron en el plazo de un mes tras la primera dosis, pero algunos pacientes también presentaron estreñimiento más tarde durante el tratamiento. En la mayor parte de los casos (18), el estreñimiento se resolvió en un plazo de 3 meses. Todos los pacientes, salvo uno, continuaron con el tratamiento.

Experiencia posterior a la comercialización

Durante el uso comercial de Pasurta luego de su aprobación se han identificado las reacciones adversas que se indican a continuación. Como dichas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia, o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad, incluidos erupción, angioedema y reacciones anafilactoides [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento con complicaciones graves [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES], ulceración de la mucosa oral.

Trastornos vasculares: Hipertensión [véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES].

Inmunogenia

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, no puede descartarse la posibilidad de inmunogenia. La inmunogenia de Pasurta se evaluó mediante un inmunoanálisis para detectar la unión de anticuerpos contra el erenumab (anticuerpos anti-erenumábicos). En los pacientes cuyo suero daba positivo en el inmunoanálisis se realizó un bioanálisis in vitro para detectar anticuerpos neutralizantes.

En los 4 estudios de eficacia en la profilaxis de la migraña [20120178, 20120295, 20120296 y 20120297], la incidencia de desarrollo de anticuerpos anti-erenumábicos durante la fase de tratamiento con doble enmascaramiento fue del 6,3% (56/884) entre los sujetos que recibieron la dosis de 70 mg de Pasurta (3 de los cuales presentaban actividad neutralizante in vitro) y fue del 2,6% (13/504) entre los sujetos que recibieron la dosis de 140 mg de Pasurta (ninguno de los cuales tenía actividad neutralizante in vitro). La formación de anticuerpos anti-erenumábicos no afectó la eficacia ni la seguridad del erenumab.

La incidencia de formación de anticuerpos contra un fármaco (ACF) depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo que se utilice. Por otro lado, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los neutralizantes) en un ensayo puede verse afectada por factores tan diversos como el método analítico, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos dirigidos contra el erenumab con la incidencia de anticuerpos dirigidos contra otros productos puede resultar engañosa.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas interacciones:

En un estudio de interacciones farmacocinéticas de Pasurta con un anticonceptivo oral combinado que se realizó sin enmascaramiento en mujeres sanas, el erenumab (en dosis únicas subcutáneas de 140 mg) no afectó la farmacocinética del anticonceptivo oral combinado a base de etinilestradiol y norgestimato.

En un estudio aleatorizado, de doble enmascaramiento y comparativo con placebo efectuado en voluntarios sanos, la administración simultánea de erenumab (en dosis únicas intravenosas de 140 mg) con sumatriptán no afectó a la presión arterial en reposo en comparación con el sumatriptán en monoterapia. Pasurta no afectó la farmacocinética del sumatriptán.

El erenumab no es metabolizado por las enzimas del citocromo P450 y es improbable que cause alteraciones significativas en citocinas proinflamatorias capaces de afectar la expresión o la actividad de tales enzimas. Por eso mismo, no es probable que presente interacciones con medicamentos concurrentes que sean sustratos, inductores o inhibidores de las enzimas del citocromo P450.

Interferencia con pruebas diagnósticas y analíticas

No se ha estudiado la interferencia de Pasurta con pruebas diagnósticas o analíticas.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.2. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20201258236 / 20211173075
Fecha : 27/08/2021
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no reseccable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender Keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspender Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente Keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender Keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente Keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente,

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huesped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008379 emitido mediante Acta No. 08 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.4.2.8, con el fin de continuar con el proceso de aprobación de los siguientes puntos para el producto de la referencia:

- Modificación de indicaciones
- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Inserto versión 032021b fecha revisión 18-ago-2021 allegado mediante radicado No. 20211173075
- Información para Prescribir versión 032021b fecha revisión 18-ago-2021 allegado mediante radicado No. 20211173075

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso, metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de cabeza y cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 (Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual que 1) determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 (Puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual que 1) determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia a base de platino y fluoropirimidina, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de esófago o la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Nueva dosificación:

Dosis y administración

General

Selección de Pacientes

Si está especificado en la indicación, seleccione a los pacientes para recibir el tratamiento con KEYTRUDA con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas.

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, se puede considerar un escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable

Modificaciones de la dosis

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmuno-mediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmuno-mediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmuno-mediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmuno-mediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados con terapia de combinación, consulte las pautas de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla.	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces LSN o bilirrubina total >3 veces LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmuno-mediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmuno-mediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4), encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré.	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con la Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con un solo medicamento o un nuevo tratamiento secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.

- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces LSN o > 3 veces LSN con bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (temperatura de 25°C o menos) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar materias particuladas y decoloración antes de la administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El medicamento diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de la solución de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlas.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando una línea de infusión de baja unión a proteínas 0.2 a 5 μ m, estéril, no pirogénica o adicionando un filtro.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, ni la eficacia de KEYTRUDA en menores de 18 años de edad.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas: Experiencia en los Ensayos Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados con el tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis se presentaron en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas

Las reacciones adversas mediadas inmunológicamente se presentan en base a 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente de acuerdo al Grado que se produjeron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Adrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis*	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con cruda como monoterapia (n = 909) la incidencia de hipotiroidismo puede 16.1% (todos los grados) con 0.3% de grado 3. En pacientes

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276) la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2% todos los casos fueron grado 1 o 2.

En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con permetrexed y quimioterapia basada en platino (n=405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1% grado 3 y 0.5% grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
<u>Erupción</u>	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

*De estos eventos adversos $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y también fue similar entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma resecado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecable o metastásico o NSCLC.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes previamente tratados con NSCLC que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazo de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurren en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos adversos que ocurrieron en $\geq 20\%$ de los pacientes que recibieron KEYTRUDA con quimioterapia con pemetrexed y quimioterapia basada en platino y con una incidencia mayor que en pacientes que recibieron placebo con quimioterapia con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (diferencia entre los brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)



	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
Eventos Adversos	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con carcinoma urotelial, fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de combinación

Cáncer de cabeza y cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia mayor igual que 2%) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Cáncer esofágico

En pacientes con cáncer esofágico, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes y con una incidencia mayor (mayor igual que 2%) de reacciones con severidad grado 3-5 para el brazo de combinación con quimioterapia (cisplatino y 5-FU) en comparación con el brazo del plazo de quimioterapia cisplatino y 5-FU fueron: vómito (7% versus 5%), estomatitis (6% versus 3.8%), disminución en el recuento de neutrófilos (24.1% versus 17.3%) y disminución en el recuento de leucocitos (9.2% versus 4.9%).

Carcinoma de células renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eritrodiseñesia palmo-plantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2,3 meses (rango: 7 días a 19,8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces LSN (Grados 2-4, n = 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) en monoterapia o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT > 3 veces el LSN, y aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia post- comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis.

Desórdenes oculares: Síndrome Vogt-Kayanagi-Harada.

Trastornos del sistema inmunitario: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.3. TECENTRIQ®

Expediente : 20145962
Radicado : 20211180842
Fecha : 07/09/2021
Interesado : Productos Roche S.A

Composición: Cada vial de 20mL contiene 1200 mg de Atezolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

TECENTRIQ® (Atezolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EFGR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

TECENTRIQ® (Atezolizumab), en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 mayor o igual a 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Tecentriq está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al atezolizumab o a cualquiera de los excipientes

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 dosificación / grupo etario

Nuevas indicaciones:

- Cáncer pulmonar no microcítico

TECENTRIQ® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado o metastásico que hayan recibido previamente quimioterapia. Los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido terapia previa para este tipo de mutaciones antes de recibir atezolizumab.

- TECENTRIQ®, en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CPNM no epidermoide metastásico. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR o mutaciones tumorales ALK+ deben haber recibido tratamiento dirigido (tratamientos específicos neutralizadores de estas mutaciones comúnmente conocidos como anti-EGFR o anti ALK), si está clínicamente indicado, antes de recibir TECENTRIQ®.

- Carcinoma hepatocelular

Tecentriq en combinación con Bevacizumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable (CHC) que no son candidatos a otras terapias no farmacológicas y no han recibido terapia sistémica previa.

- Cáncer de mama triple negativo (CMTN)

Tecentriq, en combinación con nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (CMTN) inoperable localmente avanzado o metastásico con tumores con una expresión de PD-L1 ≥ 1 % y que no hayan recibido previamente quimioterapia para el cáncer metastásico

- Carcinoma pulmonar no microcítico incipiente

Tecentriq en monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante después de la resección y de la quimioterapia con un derivado del platino en pacientes con carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) cuyos tumores tengan expresión del PD-L1 en ≥ 1 % de las células tumorales (CT).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario:

Instrucciones generales

Tecentriq se administrará en infusión i.v. bajo la supervisión de un profesional sanitario cualificado. No debe administrarse en inyección i.v. lenta o rápida.

No debe administrarse junto con otros medicamentos en la misma vía de infusión.

La sustitución por cualquier otro biomedicamento requiere el consentimiento del médico prescriptor.

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas. La dosis inicial de Tecentriq debe administrarse en 60 minutos. Si la primera infusión se tolera, todas las infusiones posteriores pueden administrarse en 30 minutos.

Tecentriq en monoterapia:

CPNM localmente avanzado o metastásico tratado en 2L

La dosis recomendada es de 1200 mg, administrados mediante infusión i.v. cada 3 semanas.

Tecentriq en tratamiento combinado

Para obtener información sobre el uso de Tecentriq en tratamiento combinado, consúltese también la información de prescripción completa del producto combinado. Tecentriq debe administrarse antes que el tratamiento combinado en caso de que se administre en el mismo día.

CPNM no epidermoide tratado en 1L

Tecentriq en combinación con bevacizumab, paclitaxel y carboplatino.

Durante la fase de inducción, Tecentriq se administra mediante infusión intravenosa (i.v.), y el bevacizumab, el paclitaxel y el carboplatino se administran cada 3 semanas durante cuatro o seis ciclos.

La fase de inducción va seguida de una fase de mantenimiento sin quimioterapia, en la que se administra mediante infusión i.v., y el bevacizumab se administra cada 3 semanas.

Duración del tratamiento:

Se ha de tratar a los pacientes con Tecentriq hasta la pérdida del beneficio clínico o hasta la aparición de toxicidad incontrolable.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista de Tecentriq, se debe administrar tan pronto como sea posible. Se ajustará la pauta de administración para mantener un intervalo adecuado entre las dosis.

Modificaciones de la dosis

No se recomienda reducir la dosis de Tecentriq.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Modificaciones de la dosis por reacciones adversas inmunomediadas
En la tabla 1 se presentan recomendaciones respecto a reacciones adversas específicas.

Tabla 1. Modificaciones recomendadas de la dosis para reacciones adversas específicas:

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Neumonitis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 (ALT o AST >3x LSN o bilirrubinemia >1,5x LSN durante más de 5-7 días)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 o 4 (ALT o AST >5,0x LSN o bilirrubinemia >3x LSN)	Interrumpir definitivamente
Colitis inmunomediada	Diarrea o colitis de grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Diarrea o colitis de grado 3	Suspender transitoriamente ¹ Iniciar la administración de corticosteroides i.v. y pasar a corticosteroides orales tras la mejora
	Diarrea o colitis de grado 4	Interrumpir definitivamente
Hipotiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar una terapia sustitutiva de hormona tiroidea
Hipertiroidismo inmunomediado	Sintomático	Suspender transitoriamente ² Iniciar un tratamiento antitiroideo según sea necesario
Insuficiencia suprarrenal inmunomediada	Sintomático	Suspender transitoriamente ¹
Hipofisitis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 4	Interrumpir definitivamente
Diabetes tipo 1 inmunomediada	Para la hiperglucemia de grado ≥ 3 (glucemia en ayunas >250 mg/dl)	Suspender transitoriamente ² Iniciar tratamiento con insulina
Meningoencefalitis inmunomediada, síndrome	Cualquier grado	Interrumpir definitivamente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
miasténico/miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré		
Pancreatitis inmunomediada	Grado 2 o 3 Elevación de las concentraciones de amilasa o lipasa en suero de grado ≥ 3 ($>2,0$ LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Pancreatitis de grado 4 o recurrente de cualquier grado	Interrumpir definitivamente
Miocarditis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Miositis inmunomediada	Grado 2	Suspender transitoriamente ¹
	Miositis recidivante de grado 4 o 3	Interrumpir definitivamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 (concentración de creatinina $>1,5-3,0$ veces superior a la inicial o $>1,5-3,0$ veces por encima del LSN)	Suspender transitoriamente ¹
	Grado 3 (concentración de creatinina $>3,0$ veces superior a la inicial o $>3,0-6,0$ veces por encima del LSN) o 4 (concentración de creatinina $>6,0$ veces por encima del LSN)	Interrumpir definitivamente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Reducir la velocidad de infusión o suspender transitoriamente el tratamiento Se puede considerar el uso de premedicación con antipiréticos y antihistamínicos para las dosis posteriores
	Grado 3 o 4	Interrumpir definitivamente
Exantema	Grado 3	Suspender transitoriamente

Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
	Grado 4	Interrumpir definitivamente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



1 Debe iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse en los pacientes con una resolución completa o parcial (grado 0 o 1) en un plazo de 12 semanas, y tras haber reducido los corticoides a ≤ 10 mg/día de prednisona oral o su equivalente.

2 El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse cuando se hayan controlado los síntomas y el paciente esté clínicamente estable.

En otras reacciones inmunomediadas, según cuál sea el tipo y la intensidad de la reacción, deberá suspenderse transitoriamente el tratamiento con Tecentriq para las reacciones adversas inmunomediadas de grado 2 o 3 e iniciarse un tratamiento con corticosteroides (1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). Si los síntomas mejoran hasta alcanzar un grado ≤ 1 , se reducen los corticosteroides según esté indicado clínicamente. El tratamiento con Tecentriq puede reanudarse si el evento mejora hasta llegar a un grado ≤ 1 en un plazo de 12 semanas y los corticosteroides se han reducido a ≤ 10 mg al día de prednisona oral o su equivalente.

El tratamiento con Tecentriq deberá interrumpirse de manera definitiva en las reacciones adversas de grado 4 o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides al equivalente de ≤ 10 mg de prednisona al día en un plazo de 12 semanas después del inicio.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Tecentriq en menores de 18 años.

Uso en geriatría

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis de Tecentriq en pacientes de 65 y más años de edad.

Insuficiencia renal

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

Según un análisis farmacocinético poblacional, no es preciso ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos sobre pacientes con insuficiencia hepática o grave.

Tecentriq en monoterapia CPNM incipiente, CPNM metastásico tratado en 1L

Se seleccionará a los pacientes para el tratamiento teniendo en cuenta la expresión de PD-L1 en el tumor, confirmada mediante una prueba validada

CPNM incipiente

Se debe tratar a los pacientes con Tecentriq durante 1 año, salvo en caso de progresión del cáncer o de toxicidad inaceptable.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.4.2.4. KEYTRUDA® 100mg

Expediente : 20085509
Radicado : 20211188752
Fecha : 17/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dhome Colombia SAS

Composición: Cada vial (4 mL) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron Keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de Keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar Keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda Keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender Keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente Keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben Keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben Keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interrumpir o suspender Keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de Keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente Keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica tóxica (TEN), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con Keytruda. Para signos o síntomas de SJS o TEN, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma SJS o TEN, discontinuar permanentemente Keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de Guillain-Barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con Keytruda. El tratamiento con Keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (GVHD, por sus siglas en inglés), incluyendo GVHD fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con Keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (HSCT por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de GVHD luego del tratamiento con Keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con Keytruda vs el riesgo del posible GVHD en pacientes con una historia de HSCT alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para RCC

Cuando Keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de ALT y AST en pacientes con RCC avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de PD-1 o PD-L1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda En Keynote-001, Keynote-002, Keynote-006 Y Keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente Keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo Keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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 dosificación / gupo etario
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 082021 fecha de revisión 01 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188752
- Información para Prescribir versión 082021 fecha de revisión 01 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211188752

Nuevas indicaciones

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo (TNBC por sus siglas en inglés, triple-negative breast cancer) en estadio temprano de alto riesgo en combinación con quimioterapia como tratamiento neoadyuvante y luego continuado como monoterapia como tratamiento adyuvante después de cirugía.

Nueva dosificación / gupo etario:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Para el tratamiento neoadyuvante y adyuvante del TNBC en estadio temprano de alto riesgo, los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA neoadyuvante en combinación con quimioterapia durante 8 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 4 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o toxicidad inaceptable, seguido por tratamiento adyuvante con KEYTRUDA como monoterapia con 9 dosis de 200 mg cada 3 semanas o 5 dosis de 400 mg cada 6 semanas o hasta recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes que experimenten progresión de la enfermedad que impida la cirugía definitiva o con toxicidad inaceptable relacionada con KEYTRUDA como tratamiento neoadyuvante en combinación con quimioterapia no deben recibir monoterapia con KEYTRUDA como tratamiento adyuvante.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con CCR tratados	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazar la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con CCR tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados.

La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

KEYTRUDA fue descontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años).

La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)



Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma reseado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no reseable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con CCR no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con CCR sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Cáncer de Mama Triple Negativo

KEYNOTE 522: Estudio controlado de tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo

En pacientes con TNBC en estadio temprano de alto riesgo que reciben KEYTRUDA en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado como tratamiento adyuvante en monoterapia, las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 20% de pacientes y con una incidencia más alta ($\geq 5\%$ de diferencia) en comparación con los pacientes con TNBC que recibieron placebo en combinación con quimioterapia (carboplatino y paclitaxel seguido por doxorubicina o epirubicina y ciclofosfamida), administrado como tratamiento neoadyuvante y continuado solo como tratamiento adyuvante fueron diarrea (41% versus 34%), erupción (30% versus 24%), pirexia (28% versus 19%) y disminución del apetito (23% versus 17%). De estas reacciones adversas, los eventos de Grado 3-4 fueron diarrea (3.2% versus 1.8%), erupción (1.8% versus 0.3%), pirexia (1.3% versus 0.3%) y disminución del apetito (0.9% versus 0.3%).

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.5. VERZENIO 50MG VERZENIO 100MG VERZENIO 150MG

Expediente : 20187782 / 20188001 / 20187776
Radicado : 20211188661 / 20211188665 / 20211188671
Fecha : 17/09/2021
Interesado : Eli Lilly Interamerica, Inc.

Composición:

Cada tableta recubierta contiene 50 mg de Abemaciclib

Cada tableta recubierta contiene 100 mg de Abemaciclib

Cada tableta recubierta contiene 150 mg de Abemaciclib

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Forma farmacéutica: Tableta recubierta

Indicaciones: (Del Registro)

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (hr+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.
- en combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (hr+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (her2-).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Diarrea

Ocurrió diarrea en 81% de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa en monarch 3, en 86% de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant en monarch 2, y en 90% de los pacientes que recibieron verzenio solo en monarch 1.

Ocurrió diarrea grado 3 en 9% de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa en monarch 3, en 13% de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant en monarch 2, y en 20% de los pacientes que recibieron verzenio solo en monarch 1. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de verzenio. En monarch 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los grados 2 y 3 fue de 11 y 8 días, respectivamente. En monarch 2, la mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 6 días, y la mediana de la duración de la diarrea para los grados 2 y 3 fue de 9 y 6 días, respectivamente. En monarch 3, 19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron de reducción de la dosis. En monarch 2, 22% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 22% requirieron una reducción de la dosis. El tiempo transcurrido entre el inicio y la resolución de la diarrea fue similar en monarch 3, monarch 2, y monarch 1.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones sueltas deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender verzenio hasta que la toxicidad se resuelva a grado ≤ 1 , y entonces reanudar la administración de verzenio a la siguiente dosis más baja.

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en 41% de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa en monarch 3, en 46% de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant en monarch 2, y en 37% de los pacientes que recibieron verzenio solo en monarch 1. Ocurrió un descenso grado ≥ 3 en el recuento de neutrófilos (con base en los hallazgos de laboratorio) en 22% de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa en monarch 3, en 32% de los pacientes que recibieron verzenio más

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



fulvestrant en monarch 2, y en 27% de los pacientes que recibieron verzenio en monarch 1. En monarch 3, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia grado ≥ 3 fue de 33 días, y en monarch 2 y monarch 1 fue de 29 días. La mediana de duración de la neutropenia grado ≥ 3 en monarch 3 fue de 11 días, y de 15 días en monarch 2 y monarch 1 (ver sección reacciones adversas).

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia grado 3 o 4.

Se ha reportado neutropenia febril en $<1\%$ de los pacientes expuestos a verzenio en los estudios monarch. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en monarch 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico.

Enfermedad pulmonar intersticial (ild, por sus siglas en inglés) /neumonitis

Se puede presentar ild/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con verzenio y otros inhibidores de la cdk4/6. En los ensayos clínicos (monarch 1, monarch 2 y monarch 3), el 3,3% de los pacientes tratados con verzenio tenían ild/neumonitis de cualquier grado, 0,6% tenían de grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han observado casos adicionales de ild/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades.

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ild/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ild/neumonitis persistente o recurrente de grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con verzenio en todos los pacientes con grado 3 o 4 de ild o neumonitis.

Hepatotoxicidad

En monarch 3 se reportaron incrementos de grado ≥ 3 en alt (6% versus 2%) y ast (3% versus 1%) en los brazos de verzenio y de placebo, respectivamente. En monarch 2 se reportaron incrementos de grado ≥ 3 en alt (4% versus 2%) y ast (2% versus 3%) en los brazos de verzenio y de placebo, respectivamente.

En monarch 3, en el caso de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de grado ≥ 3 en alt, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 61 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un grado < 3 fue de 14 días. En monarch 2, en el caso de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant con incremento de grado ≥ 3 en alt, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 57 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución a un grado < 3 fue de 14 días. En monarch 3, en el caso de los pacientes que recibieron verzenio más un inhibidor de aromatasa con incremento de grado ≥ 3 en ast, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 71 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 15 días. En monarch 2, en el caso de los pacientes que recibieron verzenio más fulvestrant con incremento de grado ≥ 3 en ast, la mediana del tiempo transcurrido para su inicio fue de 185 días, y la mediana del tiempo transcurrido hasta su resolución fue de 13 días.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Vigile las pruebas de función hepática (pfh) antes del comienzo de la terapia con verzenio, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente grado 2, o grados 3 o 4.

Tromboembolismo venoso

En monarch 3 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con verzenio más un inhibidor de aromatasa, en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con un inhibidor de aromatasa más placebo. En monarch 2 se reportaron eventos tromboembólicos venosos en el 5% de los pacientes tratados con verzenio más fulvestrant, en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte médicamente apropiado.

Toxicidad embrio-fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, verzenio puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (auc) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Infecciones/ infestaciones:

Se notificó una mayor proporción de infecciones en los pacientes que estaban recibiendo abemaciclib con hormonoterapia que en los pacientes tratados con placebo con hormonoterapia. Se notificó infección pulmonar en pacientes que estaban recibiendo abemaciclib sin neutropenia concomitante. Se produjeron casos mortales en <1% de los pacientes.

Se debe monitorizar estrechamente la presencia de signos y síntomas de infección en los pacientes, así como administrarles un tratamiento médico apropiado.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo:

Resumen de riesgos:

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada.

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco. Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la exposición clínica en humanos con base en el auc a la dosis máxima recomendada en humanos. Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los eua de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en animales:

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis ?4 mg/kg/día ocasionaron disminucio?N de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas. Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternones no osificados, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (auc) a la dosis recomendada.

Lactancia:

Resumen de riesgos:

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por verzenio en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo:

Pruebas de embarazo:

Con base en los estudios en animales, verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con verzenio.

Anticoncepción:

Mujeres:

Verzenio puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con verzenio y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad:

Hombres:

Con base en los hallazgos en animales, verzenio puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y efectividad de verzenio en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico:

De los 900 pacientes que recibieron verzenio en monarch 1, monarch 2 y monarch 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos ma?S frecuentes (?5%) grado 3 o 4 en los pacientes ?65 an?Os de edad que recibieron verzenio en monarch 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de alt. En general no se observaron diferencias en la seguridad o efectividad de verzenio entre estos pacientes y los pacientes de menor edad.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia renal:

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (clcr \geq 30-89 ml/min, estimada mediante cockcroft-gault [c-g]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (clcr $<$ 30 ml/min, c-g), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis.

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (child-pugh a o b).

Reducir la frecuencia de administración cuando se administre verzenio a pacientes con insuficiencia hepática grave (child-pugh c).

Lactosa:

Verzenio contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Crisis visceral:

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

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 o advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión CDS08DIC2020 Proposed TC v 3.0 (13Sep2021) allegado mediante radicado 20211188661 / 20211188665 / 20211188671

Nuevas indicaciones

Cáncer de mama temprano

VERZENIO® está indicado:

- En combinación con terapia endocrina para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con receptor hormonal (HR) positivo, receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) negativo, ganglio positivo, cáncer de mama temprano con alto riesgo de recurrencia.

Cáncer de mama avanzado o metastásico

VERZENIO® está indicado:

- En combinación con fulvestrant para el tratamiento de mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+), negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-), con progresión de la enfermedad después de la terapia endocrina.

- En combinación con un inhibidor de aromatasa como tratamiento inicial de base endocrina, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado o metastásico positivo para receptores hormonales (HR+) y negativo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2-).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas precauciones y advertencias:

Diarrea

La incidencia de diarrea de cualquier grado en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre 81% y el 90% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). La diarrea Grado 3 en los pacientes tratados con VERZENIO® osciló entre el 8% y el 20%. Se han asociado episodios de diarrea con deshidratación e infección.

La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. El tiempo de aparición y resolución de la diarrea fue similar en todos los estudios. En los pacientes tratados con VERZENIO®, el tiempo medio hasta el inicio del primer episodio de diarrea osciló entre 6 y 8 días (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3), y la duración media de la diarrea de Grado 2 y Grado 3 osciló entre 6 y 11 días y de 5 a 8 días respectivamente. En todos los estudios, del 19% al 23% de los pacientes con diarrea requirieron una omisión de la dosis de VERZENIO® y del 13% al 22% requirieron una reducción de la dosis.

Se debe indicar a los pacientes que al primer signo de evacuaciones blandas, deberán iniciar terapia antidiarreica, como loperamida, incrementar los líquidos orales y notificar a su profesional médico a fin de recibir instrucciones adicionales y un seguimiento apropiado. En el caso de diarrea Grado 3 o 4, o diarrea que requiera de hospitalización, se debe suspender VERZENIO hasta que la toxicidad se resuelva a Grado menor o igual a 1, y entonces reanudar la administración de VERZENIO a la siguiente dosis más baja (ver sección Posología y Modo de Administración).

Neutropenia

Ocurrió neutropenia en los pacientes que recibieron VERZENIO y varió del 37% al 46% (monarchE, MONARCH 1, MONARCH 2, MONARCH 3). Se produjo una disminución mayor o igual a 3 en el recuento de neutrófilos (según hallazgos de laboratorio) en los pacientes tratados con VERZENIO y osciló entre el 19% y el 32%. En todos los estudios, la mediana del tiempo transcurrido hasta el primer episodio de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 29 días a 33 días, y la duración media de neutropenia de grado mayor o igual a 3 varió de 11 días a 16 días.

Vigile los recuentos sanguíneos completos antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los siguientes dos meses, y cuando estén clínicamente indicadas. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis o demorar el inicio de los ciclos de tratamiento en los pacientes que desarrollan neutropenia Grado 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Se ha reportado neutropenia febril en <1% de los pacientes expuestos a VERZENIO en todos los estudios. Se observaron dos muertes debido a sepsis neutropénica en MONARCH 2. Se debe informar a los pacientes que reporten de inmediato cualquier episodio de fiebre a su médico (ver sección Información para Asesorar el Paciente).

Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD, por sus siglas en inglés)/Neumonitis

Se puede presentar ILD/neumonitis grave, potencialmente mortal o fatal en los pacientes tratados con VERZENIO y otros inhibidores de la CDK4/6. En los pacientes tratados con VERZENIO® en EBC (monarchE), el 3% de los pacientes experimentaron ILD/neumonitis de cualquier grado: el 0,4% fueron de Grado 3 o 4 y hubo una muerte (<0,1%). En pacientes tratados con VERZENIO® en los ensayos clínicos (MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3), el 3,3% de los pacientes tratados con VERZENIO tenían ILD/neumonitis de cualquier Grado, 0,6% tenían de Grado 3 o 4, y el 0,4% tuvieron resultados fatales. Se han

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



observado casos adicionales de ILD/neumonitis durante el periodo de post-comercialización, en los que se notificaron fatalidades (ver sección Reacciones Adversas).

Supervise a los pacientes para los síntomas pulmonares indicativos de ILD/neumonitis. Los síntomas pueden incluir hipoxia, tos, disnea o infiltrados intersticiales en los exámenes radiológicos. Se deben excluir las causas infecciosas, neoplásicas y de otro tipo para estos síntomas por medio de investigaciones apropiadas.

Se recomienda suspender o reducir la dosis en los pacientes que desarrollen ILD/neumonitis persistente o recurrente de Grado 2. Discontinuar de forma permanente el tratamiento con VERZENIO en todos los pacientes con Grado 3 o 4 de ILD o neumonitis (ver sección Posología y Modo de Administración).

Hepatotoxicidad

La aparición de ALT y AST de grado mayor o igual a 3 aumentó en los pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 6% y entre el 2% y el 3%, respectivamente.

En todos los estudios, el tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de ALT de grado mayor o igual a 3 osciló entre 57 días y 87 días y el tiempo medio hasta la resolución hasta el grado menor a 3 fue de 13 a 14 días. El tiempo medio hasta el inicio de los aumentos de AST de grado mayor o igual a 3 varió de 71 días y 185 días y el tiempo medio hasta la resolución a Grado <3 varió de 11 días a 15 días.

Vigile las pruebas de función hepática (PFH) antes del comienzo de la terapia con VERZENIO, cada dos semanas durante los primeros dos meses, mensualmente durante los dos meses siguientes, y cuando esté clínicamente indicado. Se recomienda interrumpir la administración, reducir la dosis, suspender la administración o demorar el comienzo de los ciclos terapéuticos en los pacientes que desarrollen elevación de las transaminasas hepáticas persistente o recurrente Grado 2, o Grados 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Tromboembolismo Venoso

La aparición de eventos tromboembólicos venosos de cualquier grado en pacientes tratados con VERZENIO (monarchE, MONARCH 2, MONARCH 3) osciló entre el 2% y el 5%. Los eventos tromboembólicos venosos incluyeron trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis venosa pélvica, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia y axilar y trombosis de la vena cava inferior. En todo el programa de desarrollo clínico se han reportado muertes a causa de tromboembolia venosa.

Vigile a los pacientes para detectar signos y síntomas de trombosis venosa y embolia pulmonar y tratar según resulte medicamente apropiado. Se recomienda la interrupción de la dosis para pacientes con EBC con un evento tromboembólico venoso de cualquier grado y para pacientes con MBC con un evento tromboembólico venoso de Grado 3 o 4 (ver sección Posología y Modo de Administración).

Toxicidad Embrio-Fetal

Con base en los hallazgos de los estudios en animales y el mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib a ratas en gestación durante el periodo de organogénesis ocasionó teratogenicidad y disminución del peso fetal a exposiciones maternas que fueron similares a la exposición clínica en humanos con base en el área bajo la curva (AUC) a la dosis máxima recomendada en humanos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto. Informar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última toma (ver secciones Advertencias y Precauciones Especiales de Uso - Uso en Poblaciones Específicas y Propiedades Farmacológicas).

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

Con base en los hallazgos en animales y en su mecanismo de acción, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a una mujer embarazada (ver sección Propiedades Farmacológicas).

No existen datos disponibles en humanos sobre el riesgo asociado con el fármaco.

Informar a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto. En los estudios de reproducción en animales, la administración de abemaciclib durante la organogénesis fue teratogénica y ocasionó disminución del peso fetal a exposiciones maternas similares a la exposición clínica en humanos con base en el AUC a la dosis máxima recomendada en humanos (ver sección Datos en animales). Informar a las mujeres embarazadas del potencial riesgo para un feto.

Se desconoce el riesgo de fondo de alteraciones congénitas y aborto espontáneo para la población indicada. Sin embargo, el riesgo de fondo en la población general de los EUA de alteraciones congénitas se ubica entre el 2 y 4% y el de aborto espontáneo es de 15 a 20% en los embarazos clínicamente identificados.

Datos en Animales

En un estudio de desarrollo embrio-fetal, ratas en gestación recibieron tomas orales de abemaciclib hasta de 15 mg/kg/día durante el periodo de organogénesis. Las dosis mayores o iguales a 4 mg/kg/día ocasionaron disminución de los pesos corporales fetales e incremento en la incidencia de malformaciones y variaciones cardiovasculares y esqueléticas.

Estos hallazgos incluyeron arteria innominada y arco aórtico ausentes, arteria subclavia mal ubicada, esternebras no osificadas, osificación bipartita del centro torácico y costillas rudimentarias o noduladas. A 4 mg/kg/día en ratas, las exposiciones sistémicas maternas fueron aproximadamente iguales a la exposición en humanos (AUC) a la dosis recomendada.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No existen datos sobre la presencia de abemaciclib en la leche humana, sobre sus efectos sobre el niño amamantado ni sobre la producción de leche. Debido al potencial de eventos adversos graves por VERZENIO en lactantes amamantados, se debe aconsejar a las mujeres en periodo de lactancia que no amamenten durante el tratamiento con Verzenio y durante al menos tres semanas después de la última toma.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Pruebas de Embarazo

Con base en los estudios en animales, VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Se recomienda hacer pruebas de embarazo en las mujeres con potencial reproductivo antes de dar comienzo al tratamiento con VERZENIO.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Anticoncepción Mujeres

VERZENIO puede ocasionar daño fetal si se administra a mujeres embarazadas (ver sección Embarazo). Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con VERZENIO y durante al menos tres semanas después de la última dosis.

Infertilidad

Hombres

Con base en los hallazgos en animales, VERZENIO puede afectar la fertilidad en los hombres con potencial reproductivo (ver sección Toxicología Preclínica).

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad de VERZENIO en pacientes pediátricos.

Uso geriátrico

En general, no se observaron diferencias en seguridad o eficacia entre pacientes mayores o iguales de 65 años y pacientes más jóvenes.

De los 2791 pacientes tratados con VERZENIO en monarchE, el 15,4% tenía 65 años o más y el 2,7% tenía 75 años o más.

De los 900 pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, MONARCH 2 y MONARCH 3, 38% eran mayores de 65 años de edad y 10% eran mayores de 75 años de edad. Los eventos adversos más frecuentes (mayores o iguales al 5%) Grado 3 o 4 en los pacientes mayores o iguales a 65 años de edad que recibieron VERZENIO en MONARCH 1, 2 y 3, fueron neutropenia, diarrea, fatiga, náuseas, deshidratación, leucopenia, anemia, infecciones e incremento de ALT.

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (CLcr mayores o iguales a 30-89 mL/min, estimada mediante Cockcroft-Gault [C-G]). Se desconoce la farmacocinética de abemaciclib en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 mL/min, C-G), enfermedad renal en etapa terminal, o en pacientes en diálisis (ver sección Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B). Reducir la frecuencia de administración cuando se administre VERZENIO a pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver secciones Posología y Modo de Administración y Propiedades Farmacológicas).

Crisis visceral

No existen datos sobre la eficacia y seguridad de abemaciclib en pacientes con crisis visceral.

Nuevas reacciones adversas:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con mayor detalle en otras secciones de la información sobre el producto:

- Diarrea (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Neutropenia (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Enfermedad Pulmonar Intersticial/Neumonitis (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Hepatotoxicidad (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).
- Tromboembolia venosa (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Experiencia en los estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas de los estudios clínicos de otro fármaco y puede ser que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

monarchE: VERZENIO en combinación con terapia endocrina como tratamiento adyuvante. Pacientes adultos con cáncer de mama precoz positivo para HR, HER2 negativo y ganglios positivos con alto riesgo de recurrencia monarchE fue un estudio de 5591 pacientes adultos que recibieron VERZENIO más terapia endocrina o terapia endocrina sola. La elección de la terapia endocrina estándar, como el tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasas, con o sin supresión de la función ovárica o supresión de andrógenos según la práctica estándar, fue determinada por el investigador. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 150 mg de VERZENIO por vía oral, dos veces al día, más terapia endocrina o terapia endocrina sola, durante el período de tratamiento del estudio de dos años o hasta que se cumplieran los criterios de interrupción. Una vez finalizado el período de tratamiento del estudio, la terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. La terapia endocrina adyuvante estándar debe continuar durante al menos 5 años desde el inicio del estudio, si se considera médicamente apropiado. En el momento del análisis final de supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS), En el momento del análisis intermedio 1 de supervivencia general (SG), la duración media del tratamiento fue de 24 meses tanto para VERZENIO como para el tratamiento endocrino en el grupo de VERZENIO más terapia endocrina. La mediana de cumplimiento de la dosis fue del 98% para VERZENIO.

Se produjeron reducciones de dosis de VERZENIO debido a una reacción adversa en 44% de los pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina. Las reacciones adversas de cualquier grado que condujeron a reducciones de la dosis de Verzenio ocurrieron en mayores o iguales al 5% de los pacientes debido a diarrea (17%), neutropenia (8%) y fatiga (5%).

En el brazo de VERZENIO más terapia endocrina, se notificó la interrupción permanente de VERZENIO debido a un evento adverso en 19% de los pacientes, incluido el 7% de los pacientes que interrumpieron ambos fármacos del estudio. En el grupo de terapia endocrina solamente, el 1,1% de los pacientes interrumpieron permanentemente el fármaco del estudio debido a un evento adverso. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la suspensión de VERZENIO fueron diarrea (5%), fatiga (2%) y neutropenia (0,9%).

Se notificaron muertes durante el tratamiento o durante los 30 días de seguimiento de la interrupción del tratamiento, independientemente de la causalidad, en 21 casos (0,8%) de pacientes tratados con VERZENIO más terapia endocrina versus 19 casos (0,7%) de pacientes tratados con terapia endocrina sola. Las causas de muerte durante el tratamiento y durante el seguimiento de 30 días en pacientes que recibieron VERZENIO más terapia endocrina fueron: enfermedad del estudio (6), muertes relacionadas con COVID-19 (3), insuficiencia cardíaca (n = 2), paro cardíaco (n = 1), infarto de miocardio (n = 1), fibrilación ventricular (n = 1), hemorragia cerebral (n = 1), accidente cerebrovascular (n = 1), neumonitis (n = 1), hipoxia (n = 1), diarrea (n = 1), trombosis de la arteria mesentérica (1) y deterioro general de la salud física (n = 1).

Las reacciones adversas más comunes notificadas (mayores o iguales a 20%) en el grupo de Verzenio más terapia endocrina sola fueron: diarrea, infecciones, neutropenia, fatiga,

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



leucopenia, náuseas y anemia, y dolor de cabeza (tabla 11). Las reacciones adversas de Grado 3 o 4 notificadas con más frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, leucopenia, diarrea y linfopenia. Las anomalías de laboratorio se muestran en la Tabla 12. El perfil de seguridad para hombres tratados con VERZENIO en combinación con terapia endocrina es consistente con el observado en mujeres.

Tabla 11: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

	VERZENIO más Terapia Endocrina N=2791			Terapia Endocrina Sola N=2800		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea ^a	84	8	0	9	<1	0
Náusea	30	<1	0	9	<1	0
Vómito	18	<1	0	5	<1	0
Estomatitis ^a	14	<1	0	5	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^{c,d}	51	45	<1	39	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^e	46	19	<1	6	<1	<1
Anemia ^e	24	2	<1	4	<1	<1
Leucopenia ^f	38	11	<1	7	<1	0
Linfopenia ^h	14	5	<1	3	<1	0

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trombocitopenia ^a	13	1	<1	2	<1	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						
Fatiga ^l	41	3	0	18	<1	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	11	0	0	3	0	0
Sarpullido ^d	11	<1	0	5	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	12	<1	0	2	<1	0
Investigaciones						
Incremento Alanina aminotransferasa	12	3	<1	6	0	0
Incremento Aspartato aminotransferasa	12	2	<1	5	0	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Dolor de Cabeza	20	<1	0	15	<1	0
Mareo	11	<1	0	7	<1	0

^a Se informó un evento de Grado 5 en el brazo de VERZENIO más terapia endocrina.

^b Incluye ulceración de la boca, inflamación de las mucosas, dolor orofaríngeo, estomatitis.

^c Se notificaron cuatro eventos de Grado 5 en el brazo de terapia endocrina sola. Se informaron ocho eventos de Grado 5; 3 en el brazo de Verzenio plus endocrino y 5 en el brazo de terapia endocrina sola.

^d Incluye todos los términos preferidos informados que forman parte de la clase de órganos del sistema Infecciones e infestaciones. Las infecciones más comunes (> 5%) incluyen infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario y nasofaringitis.

^e Incluye neutropenia, disminución del recuento de neutrófilos.

^f Incluye leucopenia, disminución del recuento de glóbulos blancos.

^g Incluye anemia, disminución del hematocrito, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos.

^h Incluye linfopenia, disminución del recuento de linfocitos.

ⁱ Incluye disminución del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^j Incluye astenia, fatiga.

^k Incluye erupción exfoliativa, erupción mucocutánea, erupción, erupción eritematosa, erupción folicular, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción maculovesicular, erupción morbiliforme, erupción papular, erupción papuloescamosa, erupción prurítica, erupción vesicular, erupción vulvovaginal.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas adicionales en monarchE notificadas en pacientes tratados con VERZENIO incluyen:

- Prurito-9%
- Dispepsia-8%
- Trastorno ungueal: 6% (incluye trastorno del lecho ungueal, inflamación del lecho ungueal, decoloración de las uñas, trastorno ungueal, distrofia ungueal, pigmentación ungueal, surcos ungueales, toxicidad ungueal, onicofagia, onicoclasia, onicólisis, onicomadesis)
- Aumento de lagrimeo-6%
- Disgeusia-5%
- Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) / neumonitis: 3% (incluye neumonitis, neumonitis por radiación, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar, neumonía organizada, fibrosis por radiación: pulmón, opacidad pulmonar, sarcoidosis)
- Eventos tromboembólicos venosos (TEV) - 3% (incluye trombosis en el sitio del catéter, trombosis venosa cerebral, trombosis venosa profunda, trombosis relacionada con el dispositivo, embolia, trombosis de la vena hepática, oclusión de la vena yugular, trombosis de la vena yugular, trombosis de la vena ovárica, trombosis de la vena porta, embolia pulmonar, trombosis de la vena subclavia, trombosis venosa del miembro).

Tabla 12: Anormalidades de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más terapia endocrina y mayor o igual al 2% más altas que la terapia endocrina sola en monarchE

Alteración de Laboratorio	VERZENIO más Terapia Endocrina N=2791			Terapia Endocrina Sola N=2800		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	99	<1	0	91	<1	0
Descenso en el recuento de leucocitos	89	19	<1	28	1	0
Anemia	68	<1	0	17	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	84	18	<1	23	12	<1
Descenso en el recuento de linfocitos	59	13	<1	24	2	<1
Descenso en el	37	<1	<1	10	<1	<1

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recuento de plaquetas						
Incremento de aminotransferasa de alanina	37	3	<1	24	1	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	31	2	<1	18	<1	0
Hipocalcemia	11	1	<1	4	<1	<1

MONARCH 3 Terapia inicial con VERZENIO en Combinación con un Inhibidor de Aromatasa (Anastrozol o Letrozol)

Mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama HR+, HER2-, locorregionalmente recurrente o metastásico, sin terapia sistémica previa en esta fase de la enfermedad

MONARCH 3 fue un estudio de 488 mujeres que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa o placebo más un inhibidor de aromatasa. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir 150 mg de VERZENIO o placebo por vía oral dos veces al día, más anastrozol o letrozol una vez al día a criterio del médico. La mediana de la duración del tratamiento fue de 15,1 meses en el brazo de VERZENIO y de 13,9 meses en el brazo de placebo. La mediana de apego a la dosis fue del 98% en el brazo de VERZENIO y del 99% en el brazo de placebo.

Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más anastrozol o letrozol. Las reacciones adversas que ocasionaron reducciones de la dosis en mayores o iguales al 5% de las pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 2% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 11% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa en comparación con el 0,6% de los pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 13% de las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa y en el 3% de las pacientes que recibieron placebo más un inhibidor de aromatasa. Las reacciones adversas que ocasionaron la discontinuación permanente en las pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa fueron diarrea (2%), incremento de ALT (2%), infección (1%), eventos tromboembólicos venosos (1%), neutropenia (0,9%), insuficiencia renal (0,9%), incremento de AST (0,6%), disnea (0,6%), fibrosis pulmonar (0,6%) y anemia, exantema, pérdida de peso y trombocitopenia (cada uno 0,3%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 11 casos (3%) en los pacientes tratados con VERZENIO más un inhibidor de aromatasa versus 3 casos (2%) en los pacientes tratados con placebo más un inhibidor de aromatasa. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más un inhibidor de aromatasa incluyeron: 3 (0,9%) muertes de pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 3 (0,9%) debido a infección pulmonar, 3 (0,9%) por evento de VTE, 1 (0,3%) a causa de neumonitis y 1 (0,3%) debido a infarto cerebral.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) en el brazo de VERZENIO y mayores o iguales al 2% más que el brazo de placebo fueron diarrea, neutropenia, fatiga, infecciones, náusea, dolor abdominal, anemia, vómito, alopecia, pérdida del apetito y leucopenia (Tabla 13). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas con mayor frecuencia (mayores o iguales al 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, incremento de ALT y anemia. La incidencia de diarrea fue mayor durante el primer mes de administración de VERZENIO. La mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del primer evento de diarrea fue de 8 días, y la mediana de duración de la diarrea Grado 2 y Grado 3 fue de 11 días y 8 días, respectivamente. La mayoría de los eventos de diarrea se recuperaron o se resolvieron (88%) con tratamiento de apoyo y/o reducciones de la dosis (ver secciones Posología y Modo de Administración e Información para Asesorar el Paciente).

19% de los pacientes con diarrea tuvieron que omitir una toma y 13% requirieron reducción de la dosis. La mediana del tiempo transcurrido hasta la primera reducción de la dosis a causa de diarrea fue de 38 días. Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 14.

Tabla 13: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en monarchE

	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	81	9	0	30	1	0
Náusea	39	<1	0	20	1	0
Dolor abdominal	29	1	0	12	1	0
Vómito	28	1	0	12	2	0
Constipación	16	<1	0	12	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^a	39	4	<1	29	2	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia	41	20	2	2	<1	<1
Anemia	28	6	0	5	1	0
Leucopenia	21	7	<1	2	0	<1
Trombocitopenia	10	2	<1	2	<1	0
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fatiga	40	2	0	32	0	0
Enfermedad tipo influenza	10	0	0	8	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	27	0	0	11	0	0
Exantema	14	<1	0	5	0	0
Prurito	13	0	0	9	0	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Disminución del apetito	24	1	0	9	<1	0
Análisis						
Incremento de creatinina en sangre	19	2	0	4	0	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	16	6	<1	7	2	0
Incremento en aminotransferasa de aspartato	15	3	0	7	1	0
Disminución en el peso	10	<1	0	3	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	9	0	0
Disnea	12	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Mareo	11	<1	0	9	0	0

a Incluye todos los términos preferidos reportados que forman parte de la clase de sistema de órganos de Infecciones e Infestaciones. Las infecciones (>1%) más frecuentes incluyeron infección de vías respiratorias altas, infección pulmonar y faringitis.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 3 incluyen eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y trombosis venosa pélvica), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más anastrozol o letrozol en comparación con el 0,6% de los pacientes tratados con anastrozol o letrozol más placebo.

Tabla 14: Alteraciones de Laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Anastrozol o Letrozol y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Anastrozol o Letrozol en MONARCH 3

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	VERZENIO más Anastrozol o Letrozol N=327			Placebo más Anastrozol o Letrozol N=161		
Alteración de Laboratorio	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	2	0	84	0	0
Descenso en el recuento de leucocitos	82	13	0	27	<1	0
Anemia	82	2	0	28	0	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	80	19	3	21	3	0
Descenso en el recuento de linfocitos	53	7	<1	26	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	36	1	<1	12	<1	0
Incremento de aminotransferasa de alanina	48	6	<1	25	2	0
Incremento de aminotransferasa de aspartato	37	4	0	23	<1	0

Incremento de la Creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas)]. En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 2: VERZENIO en Combinación con Fulvestrant

Mujeres con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+, HER2- con progresión de la enfermedad durante o después de terapia endocrina previa adyuvante o metastásica

Se evaluó la seguridad de VERZENIO (150 mg dos veces al día) más fulvestrant (500 mg) versus placebo más fulvestrant en MONARCH 2. Los datos descritos a continuación reflejan la exposición a VERZENIO en 441 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+, HER2- los cuales recibieron al menos una toma de VERZENIO más fulvestrant en MONARCH 2.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La mediana de duración del tratamiento fue de 12 meses en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y de 8 meses en los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis debido a una reacción adversa en el 43% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a las reducciones de las dosis en mayores o iguales al 5% de los pacientes fueron diarrea y neutropenia. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de diarrea de cualquier grado en el 19% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,4% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Ocurrieron reducciones de la dosis de VERZENIO a causa de neutropenia de cualquier grado en el 10% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant en comparación con ningún paciente con placebo más fulvestrant.

Se reportó la discontinuación permanente del tratamiento a causa de un evento adverso en el 9% de los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant y en el 3% de los pacientes que recibieron placebo más fulvestrant. Las reacciones adversas que dieron lugar a la discontinuación permanente en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant fueron infección (2%), diarrea (1%), hepatotoxicidad (1%), fatiga (0,7%), náusea (0,2%), dolor abdominal (0,2%), falla renal aguda (0,2%) e infarto cerebral (0,2%).

Se reportaron muertes durante el tratamiento o el seguimiento de 30 días, independientemente de la causalidad, en 18 casos (4%) de pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant versus 10 casos (5%) de pacientes tratados con placebo más fulvestrant. Las causas de muerte en los pacientes que recibieron VERZENIO más fulvestrant incluyeron: 7 (2%) muertes de los pacientes a causa de la enfermedad subyacente, 4 (0,9%) debido a sepsis, 2 (0,5%) por neumonitis, 2 (0,5%) a causa de hepatotoxicidad y 1 (0,2%) por infarto cerebral.

Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales a 20%) en el brazo de VERZENIO fueron diarrea, fatiga, neutropenia, náusea, infecciones, dolor abdominal, anemia, leucopenia, pérdida del apetito, vómito y cefalea (Tabla 15). Las reacciones adversas Grado 3 o 4 reportadas más frecuentemente (mayores o iguales a 5%) fueron neutropenia, diarrea, leucopenia, anemia e infecciones.

Tabla 15: Reacciones adversas mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2

	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales						
Diarrea	86	13	0	25	<1	0
Náusea	45	3	0	23	1	0
Dolor abdominal ^a	35	2	0	16	1	0
Vómito	26	<1	0	10	2	0
Estomatitis	15	<1	0	10	0	0
Infecciones e Infestaciones						
Infecciones ^b	43	5	<1	25	3	<1
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático						
Neutropenia ^c	46	24	3	4	1	<1
Anemia ^d	29	7	<1	4	1	0
Leucopenia ^e	28	9	<1	2	0	0
Trombocitopenia ^f	16	2	1	3	0	<1
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración						

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fatiga ^g	46	3	0	32	<1	0
Edema periférico	12	0	0	7	0	0
Pirexia	11	<1	<1	6	<1	0
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición						
Pérdida del apetito	27	1	0	12	<1	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino						
Tos	13	0	0	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo						
Alopecia	16	0	0	2	0	0
Prurito	13	0	0	6	0	0
Exantema	11	1	0	4	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso						
Cefalea	20	1	0	15	<1	0
Disgeusia	18	0	0	3	0	0
Mareo	12	1	0	6	0	0
Análisis						
Incremento aminotransferasa de alanina	13	4	<1	5	2	0
Incremento aminotransferasa de aspartato	12	2	0	7	3	0
Incremento creatinina	12	<1	0	<1	0	0
Pérdida de peso	10	<1	0	2	<1	0

^a Incluye dolor abdominal, dolor abdominal superior, dolor abdominal inferior, malestar abdominal, sensibilidad abdominal.

^b Incluye infección de vías respiratorias altas, infección de vías urinarias, infección pulmonar, faringitis, conjuntivitis, sinusitis, infección vaginal, sepsis.

^c Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^d Incluye anemia, descenso de hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^e Incluye leucopenia, descenso del recuento de leucocitos.

^f Incluye descenso del recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^g Incluye astenia, fatiga.

Otras reacciones adversas adicionales en MONARCH 2 incluyeron eventos tromboembólicos venosos (trombosis venosa profunda (TVP), embolia pulmonar, trombosis del seno venoso cerebral, trombosis de la vena subclavia, trombosis de la vena axilar y TVP de la vena cava inferior), los cuales se reportaron en el 5% de los pacientes tratados con VERZENIO más fulvestrant en comparación con el 0,9% de los pacientes tratados con fulvestrant más placebo.

Tabla 16: Alteraciones de laboratorio mayores o iguales al 10% de los pacientes que recibieron Verzenio más Fulvestrant y mayor o igual al 2% más altos que con placebo más Fulvestrant en MONARCH 2



	VERZENIO más Fulvestrant N=441			Placebo más Fulvestrant N=223		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	1	0	74	0	0
Descenso en leucocitos	90	23	<1	33	<1	0
Descenso en el recuento de neutrófilos	87	29	4	30	4	<1
Anemia	84	3	0	33	<1	0
Descenso en el recuento de linfocitos	63	12	<1	32	2	0
Descenso en el recuento de plaquetas	53	<1	1	15	0	0
Incremento de la aminotransferasa de alanina	41	4	<1	32	1	0
Incremento de la aminotransferasa de aspartato	37	4	0	25	4	<1

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

MONARCH 1: VERZENIO administrado como monoterapia en cáncer de mama metastásico

Pacientes con cáncer de mama HR+, HER2- que recibieron terapia endocrina previa y 1-2 regímenes de quimioterapia en el ámbito metastásico

Los datos sobre seguridad presentados a continuación se basan en el estudio MONARCH 1 de un solo brazo, abierto y multicéntrico en 132 mujeres con cáncer de mama metastásico HR+, HER2- y susceptible de medirse. Las pacientes recibieron 200 mg de VERZENIO por vía oral dos veces al día hasta el desarrollo de enfermedad progresiva o toxicidad no manejable. La mediana de duración del tratamiento fue de 4,5 meses.

Diez pacientes (8%) discontinuaron el tratamiento en estudio por reacciones adversas a causa de (1 paciente cada uno) de dolor abdominal, trombosis arterial, incremento de la aminotransferasa de aspartato (AST), incremento de la creatinina sérica, enfermedad renal crónica, diarrea, QT prolongado en el ECG, fatiga, fractura de cadera y linfopenia. 49% de los pacientes redujeron la dosis debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas que con mayor frecuencia dieron lugar a reducciones de la dosis fueron diarrea (20%), neutropenia (11%) y fatiga (9%).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las muertes debidas a reacciones adversas durante el tratamiento o durante el seguimiento de 30 días se notificaron en 2% de los pacientes. La causa de muerte en dichos pacientes se debió a una infección (2 pacientes) o neumonitis (1 paciente). Las reacciones adversas más frecuentemente reportadas (mayores o iguales al 20%) fueron diarrea, fatiga, náusea, pérdida del apetito, dolor abdominal, neutropenia, vómito, infecciones, anemia, cefalea y trombocitopenia (Tabla 17). Se observó neutropenia grave (Grado 3 y 4) en pacientes que recibieron VERZENIO (ver sección Posología y Modo de Administración). Las alteraciones de laboratorio se muestran en la Tabla 18.

Tabla 17: Reacciones Adversas (mayores o iguales al 10% de los Pacientes) en MONARCH 1

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Trastornos Gastrointestinales			
Diarrea	90	20	0
Nausea	64	5	0
Dolor abdominal	39	2	0
Vómito	35	2	0
Constipación	17	<1	0
Boca seca	14	0	0
Estomatitis	14	0	0
Infecciones e Infestaciones			
Infecciones	31	5	2
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración			
Fatiga ^a	65	13	0
Pirexia	11	0	0
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático			
Neutropenia ^b	37	19	5
Anemia ^c	25	5	0
Trombocitopenia ^d	20	4	0
Leucopenia ^e	17	5	<1
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición			
Disminución del apetito	45	3	0
Deshidratación	10	2	0
Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino			
Tos	19	0	0
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo			
Artralgia	15	0	0
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	20	0	0
Disgeusia	12	0	0
Mareo	11	0	0
Trastornos de la Piel y el Tejido Subcutáneo			
Alopecia	12	0	0
Análisis			
Incremento de creatinina	13	<1	0
Pérdida de peso	14	0	0

^a Incluye astenia, fatiga.

^b Incluye neutropenia, descenso en el recuento de neutrófilos.

^c Incluye anemia, descenso del hematocrito, descenso de hemoglobina, descenso del recuento de eritrocitos.

^d Incluye descenso en el recuento de plaquetas, trombocitopenia.

^e Incluye leucopenia, descenso en el recuento de leucocitos.



Tabla 18: Alteraciones de Laboratorio en pacientes que recibieron VERZENIO en MONARCH 1.

	VERZENIO N=132		
	Todos los Grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Incremento de creatinina	98	<1	0
Descenso de leucocitos	91	28	0
Descenso del recuento de neutrófilos	88	22	5
Anemia	68	0	0
Descenso del recuento de linfocitos	42	13	<1
Descenso del recuento de plaquetas	41	2	0
Incremento de ALT	31	3	0
Incremento de AST	30	4	0

Incremento de la creatinina

Se ha demostrado que abemaciclib incrementa la creatinina sérica debido a la inhibición de los transportadores de secreción tubular renal, sin afectar la función glomerular (ver sección Propiedades Farmacológicas). En los estudios clínicos, los incrementos en la creatinina sérica (media de incremento, 0,2-0,3 mg/dL) ocurrieron dentro del primer ciclo de administración de VERZENIO de 28 días, se mantuvieron elevados, aunque estables a lo largo del periodo de tratamiento, y fueron reversibles con la discontinuación del tratamiento. Podrían considerarse marcadores alternativos tales como BUN, cistatina C o GFR calculada, los cuales no se basan en la creatinina, con el fin de determinar si se deteriora la función renal.

Experiencia post-comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el periodo de post-comercialización de VERZENIO. Como estas reacciones se notifican voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición del fármaco.

Trastornos Respiratorios: Enfermedad pulmonar intersticial (ILD)/Neumonitis. (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.6. ADCETRIS

Expediente : 20058697
 Radicado : 20201020859 / 20201201944 / 20211077251 / 20211206408
 Fecha : 08/10/2021
 Interesado : Takeda S.A.S.

Composición: Cada vial contiene 50 mg de Brentuximab Vedotin

Forma farmacéutica: Polvo estéril para reconstituir a solución inyectable

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Indicaciones: (Del Registro)

Nuevas indicaciones: - Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

- Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

- Adcetris® está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin en riesgo de recaída o progresión tras trasplante autólogo de células madre (TACM).

- Adcetris está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias: contraindicaciones: el uso combinado de bleomicina y adcetris® por toxicidad pulmonar." advertencias y precauciones: aparición o empeoramiento de signos neurológicos, cognitivos o de comportamiento pueden sugerir leuco encefalopatía multifocal (LMP) casos de toxicidad pulmonar, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace fatal, han sido reportados en pacientes que reciben adcetris®. Aunque una asociación causal con no se ha establecido, el riesgo de toxicidad pulmonar no se puede descartar. Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas. Se han notificado reacciones relacionadas con la infusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como anafilaxia, si ocurre la perfusión debe interrumpirse e instaurar el manejo médico adecuado. Neuropatía periférica tanto sensorial como motora pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥ 1 semana) síndrome de lisis tumoral síndrome Stevens-Johnson y necrosis tóxica epidérmica, complicaciones gastrointestinales tales como obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosión, úlcera, perforación y hemorragia, algunas con desenlaces fatales, han sido reportadas en pacientes tratados con adcetris. Hepatotoxicidad: se han reportado elevaciones en la alanina aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST). La función hepática debe monitorizarse de forma rutinaria adcetris puede causar daño al feto al ser administrado en pacientes en embarazo.

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora Recurso de Reposición en contra de la Resolución No. 2021042225 de 23 de septiembre de 2021, en el sentido de revocar:

Artículo Primero de la Resolución No. 2021042225 de 23 de septiembre de 2021, por cuanto la información de seguridad aprobada sobre Nuevas Precauciones y Advertencias, Nuevas Reacciones Adversas y Nuevas Interacciones están relacionadas a la ampliación de indicación para el producto ADCETRIS®, negada de acuerdo con el concepto emitido en el acta 03 de 2021, numeral 3.4.2.7 de la SEMNNIMB y según al Artículo Segundo de la Resolución No. 2021042225 de 23 de septiembre de 2021.

Artículo Segundo de la Resolución No. 2021042225 de 23 de septiembre de 2021, tomando en cuenta que no se dio respuesta a la solicitud de aclaratoria sobre el concepto emitido en el acta 03 de 2021, numeral 3.4.2.7 de la SEMNNIMB radicada bajo el Radicado No. 20211077251 del 21 de abril de 2021 en donde se niega la ampliación de indicaciones para el producto ADCETRIS®.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.2.7. CRYSVITA® SOLUCION PARA INYECCIÓN 10 MG/ML
CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 20 MG/ML
CRYSVITA® SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN 30 MG/ML**

Expediente : 20150419 / 20177276 / 20177279
Radicado : 20211196415 / 20211196424 / 20211196433
Fecha : 27/09/2021
Interesado : Ultragenyx Colombia S.A.S.

Composición:

Cada mL contiene 10 mg de Burosumab
Cada mL contiene 20 mg de Burosumab
Cada mL contiene 30 mg de Burosumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Crysvita® está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 1 año de edad o más.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- " Crysvita® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente. Para obtener una lista completa, consulte formas farmacéuticas, concentraciones y composición.
- " No use Crysvita® con fosfato oral y análogos de la vitamina d activa.
- " No inicie el tratamiento con Crysvita® si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.
- " Crysvita® está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

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 dosificación / grupo etario
- Modificación de contraindicaciones
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Modificación de interacciones
- Inserto versión 3, de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211196415 / 20211196424 / 20211196433
- Información para Prescribir versión 3, de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211196415 / 20211196424 / 20211196433

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Hipofosfatemia ligada a X

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de la hipofosfatemia ligada al cromosoma X (X-linked hypophosphataemia, XLH) en pacientes adultos y pediátricos de 6 meses de edad y mayores.

Osteomalacia inducida por Tumor

CRYSVITA está indicado para el tratamiento de hipofosfatemia relacionada a FGF23 en osteomalacia inducida por tumor (Tumour-Induced Osteomalacia, TIO) asociada con tumores mesenquimales fosfaturicos que no pueden ser resecados o tratados de forma localizada.

Nueva dosificación / grupo etario:

Descontinúe el fosfato oral y los análogos de la vitamina D, 1 semana antes del inicio del tratamiento.

El reemplazo o suplemento con formas inactivas de vitamina D puede ser continuado de acuerdo con las guías locales. La concentración de fósforo sérico en ayunas debe ser inferior al rango de referencia para la edad antes del inicio del tratamiento.

El tratamiento debe ser administrado por un proveedor de salud.

Posología

Hipofosfatemia ligada a cromosoma X

Pacientes pediátricos con XLH

- Niños de 6 meses a 1 año de edad

Para pacientes con peso menor a 10kg, el régimen posológico de inicio recomendado es de 1 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 1 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

- Niños > 1 año

Para pacientes con peso de 10kg o más, el régimen posológico de inicio recomendado es de 0,8 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas. La dosis inicial mínima es de 10 mg hasta una dosis máxima de 90 mg. Todas las dosis deben ser redondeadas a los 10 mg más cercanos.

Mida el fósforo sérico en ayunas cada 4 semanas durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico es superior al límite inferior del rango de referencia para la edad, continúe el tratamiento con la misma dosis. Siga las instrucciones de ajuste de la dosis que se mencionan a continuación para mantener el fósforo sérico dentro del rango de referencia para la edad.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar en forma escalonada hasta aproximadamente 2,0 mg/kg, redondeando a los 10 mg más cercanos, administrados cada 2 semanas (dosis máxima de 90 mg). Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después del ajuste de la dosis. No ajuste la dosis de burosumab con más de una vez cada 4 semanas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 40 mg cada 2 semanas. Reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad, la dosis puede ser reiniciada en 0,8 mg/kg cada 2 semanas.

Pacientes adultos con XLH

El régimen posológico recomendado en adultos es de 1 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos hasta una dosis máxima de 90 mg administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango normal, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico en 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango normal para la edad para poder reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango normal, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis inicial que se usó previamente hasta una dosis máxima de 40 mg cada 4 semanas. Reevalúe el fósforo sérico 2 semanas después de cualquier cambio de dosis.

Osteomalacia inducida por Tumor

Pacientes pediátricos con TIO

El régimen posológico de inicio recomendado es de 0,4 mg/kg de peso corporal, redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 2 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg. La dosis máxima no debe exceder 180 mg.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada hasta un máximo de 180 mg cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 4 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes adultos con TIO

El régimen posológico recomendado en adultos es de 0,3 mg/kg de peso corporal redondeado a los 10 mg más cercanos administrados cada 4 semanas.

Después del inicio del tratamiento con burosumab, mida el fósforo sérico en ayunas mensualmente, medido 2 semanas después de la dosis, durante los primeros 3 meses de tratamiento y, posteriormente, según sea adecuado. Si el fósforo sérico se encuentra dentro del rango normal, continúe con la misma dosis.

Aumento de la dosis

Si el fósforo sérico es inferior al rango de referencia para la edad, la dosis se podrá aumentar a discreción del médico. La dosis puede ser aumentada en incrementos de 0,2 mg/kg hasta 2 mg/kg.

Disminución de la dosis

Si el fósforo sérico es superior al rango de referencia para la edad, suspenda la siguiente dosis y reevalúe el nivel de fósforo sérico a las 4 semanas. El paciente debe tener un fósforo sérico por debajo del rango de referencia para la edad para reiniciar burosumab. Una vez que el fósforo sérico esté por debajo del rango de referencia para la edad, se podrá reiniciar el tratamiento con la mitad de la dosis previa administrada cada 2 semanas. Después de una disminución en la dosis, reevalúe el nivel de fósforo sérico 2 semanas después de ajustar la dosis. Si el nivel está por debajo del rango de referencia para la edad después del reinicio de la dosis, la dosis puede ser ajustada.

Dosis omitida o dosis retrasada – todos los pacientes

Reanude burosumab lo antes posible a la dosis prescrita. Para evitar omitir dosis, el tratamiento puede ser administrado 3 días antes o después del día de administración programado.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de burosumab en pacientes pediátricos con XLH de menos de 1 año de edad y en pacientes pediátricos con TIO.

Población geriátrica

No se puede llegar a ninguna conclusión con respecto a las diferencias en seguridad o eficacia entre los pacientes mayores de 65 años y los menores de 65 años.

Falla renal

Burosumab no ha sido estudiado en pacientes con falla renal. Burosumab no se debe administrar a pacientes con enfermedad renal severa o terminal.

Forma de administración

Para uso subcutáneo.

Burosumab debe inyectarse en el brazo, abdomen, nalgas o muslos. El volumen máximo de medicamento por lugar de inyección es de 1,5 ml. Si se requieren más de 1,5 ml en un día de administración determinado, el volumen total del medicamento debe dividirse y

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administrarse en diferentes lugares de inyección. Los lugares de inyección deben rotarse y monitorearse cuidadosamente para detectar signos de reacciones potenciales.

Nuevas contraindicaciones:

- CRYSVITA está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente en la formulación, incluido cualquier excipiente.
- No use CRYSVITA con fosfato oral y análogos de la vitamina D activa.
- No inicie el tratamiento con CRYSVITA si el fósforo sérico se encuentra entre o por encima del rango normal para la edad.
- CRYSVITA está contraindicada en pacientes con deterioro grave de la función renal o enfermedad renal terminal debido a que estas afecciones se asocian con metabolismo mineral anormal.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hiperfosfatemia:

Los aumentos del fósforo sérico por encima del límite superior de lo normal se pueden asociar con aumento del riesgo de nefrocalcinosis. Posiblemente sea necesario interrumpir y/o reducir la dosis según los niveles de fósforo sérico del paciente.

Reacciones en el lugar de la inyección La administración puede producir reacciones en el lugar de la inyección. Interrumpa la administración si se producen reacciones graves en el lugar de la inyección.

Hipersensibilidad: Interrumpa burosumab si ocurren reacciones de hipersensibilidad serias.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas se presentan por sistema de clasificación de órganos y categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Hipofosfatemia ligada a X

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad durante los ensayos clínicos fueron reacciones en el lugar de la inyección (56%), tos (56%), dolor de cabeza (50%), pirexia (43%), dolor en las extremidades (40%), vómitos (39%), abscesos dentales (35%), disminución de vitamina D (32%), diarrea (25%), erupción cutánea (24%), náuseas (15%), estreñimiento (11%), caries dental (11%) y mialgia (11%).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de las reacciones adversas observadas en pediatría en los ensayos clínicos de burosumab y los reportes post-comercialización.

Tabla 1: Reacciones adversas informadas en pacientes pediátricos con XLH > 1 año de edad

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



MedDRA Sistema Órgano Clase	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Absceso dental ¹
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Tos ²
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo ³

MedDRA Sistema Órgano Clase	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Vómitos Náuseas Diarrea Estreñimiento Caries dental
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea ⁴
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Mialgia
	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Reacción en la zona de inyección ⁵ Pirexia
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución de la vitamina D ⁶
	Desconocido	Incremento en el fósforo sérico ⁷

¹Absceso dental incluye: absceso dental, infección dental y dolor dental.

²Tos incluye: tos y tos productiva.

³Mareo incluye: mareo y mareo por esfuerzo.

⁴Erupción incluye: erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción prurítica, erupción maculopapular y erupción pustulosa.

⁵Reacción en la zona de inyección incluye: reacción en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, erupción en la zona de inyección, moratón en la zona de inyección, cambio de color en la zona de inyección, molestia en la zona de inyección, hematoma en la zona de inyección, hemorragia en la zona de inyección, induración en la zona de inyección, mácula en la zona de inyección y urticaria en la zona de inyección.

⁶Disminución de la vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicolecalciferol en la sangre y disminución de la vitamina D.

⁷Incremento en el fósforo sérico incluye: Incremento en el fosforo sérico e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en niños con XLH > 1 año de edad

Reacciones en el lugar de la inyección

Aproximadamente el 56% de los pacientes tuvieron una reacción local en el lugar de la inyección. Las reacciones en el lugar de la inyección fueron, generalmente, de gravedad leve, ocurrieron en el plazo de 1 día de administrada la inyección, duraron aproximadamente de 1 a 3 días, no requirieron tratamiento y se resolvieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

Los posibles eventos de hipersensibilidad más frecuentes fueron erupción cutánea (18%). Los eventos fueron de leve a moderado en severidad.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas en Pacientes Adultos con XLH

Las reacciones adversas más comunes notificadas en pacientes adultos durante los ensayos clínicos fueron dolor de espalda (23%), dolor de cabeza (21%), infección dental (19%), síndrome de piernas inquietas (13%), espasmos musculares (12%), disminución de vitamina D (15%) y mareos (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosumab en adultos durante los estudios clínicos son presentados en la Tabla 2.

Tabla 2: Reacciones Adversas informadas en Pacientes Adultos con XLH

MedDRA Sistema Órgano Clase	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infección dental ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea ²
	Muy frecuentes	Mareo ³
	Muy frecuentes	Síndrome de piernas inquietas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estreñimiento
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Dolor de espalda Espasmos musculares
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes	Disminución de la vitamina D ³
	Frecuentes	Incremento en el fósforo sérico ⁴

¹Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

²Cefaleas incluye: cefalea y molestia en la cabeza.

³Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con XLH

Reacciones en el lugar de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 12% en ambos grupos de tratamiento placebo y burosumab (urticaria en la zona de inyección, eritema, erupción cutánea, moretones, prurito y hematoma).

Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, aparecieron en el plazo de 1 día tras la administración del medicamento, duraron aproximadamente entre 1 y 3 días, no requirieron tratamiento y remitieron en casi todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones potenciales de hipersensibilidad fue similar en los grupos tratados con placebo y con burosumab. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En el período doble ciego del Estudio UX023-CL303, 9 de 134 (7%) de los pacientes del grupo de tratamiento con burosumab experimentaron hiperfosfatemia que cumplió con los



criterios especificados en el protocolo para reducción de la dosis. La hiperfosfatemia se manejó con reducción de la dosis.

Síndrome de piernas inquietas

Aproximadamente el 12% del grupo de tratamiento con burosumab y el 8% en el grupo placebo presentó empeoramiento del síndrome de piernas inquietas (Restless Leg Syndrome, RLS, por sus siglas en inglés) basal o aparición de nueva RLS de gravedad leve a moderada.

Inmunogenicidad

Pacientes con XLH

En general, la presencia de anticuerpos anti-medicamento (ADA, anti-drug antibodies, por sus siglas en inglés) a burosumab fue <10% en pacientes adultos y pediátricos \geq de 1 año con XLH a quienes se administró burosumab. La ocurrencia de ADA neutralizantes fue del 3.2% y los ADA neutralizantes solo fueron encontrados en pacientes pediátricos. Ningún evento adverso, pérdida en la eficacia o cambios en el perfil de farmacocinética estuvo asociado a estos hallazgos.

Reacciones Adversas reportadas en pacientes adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (>10%) notificadas en pacientes adultos con TIO durante los estudios clínicos (UX023T-CL201 y KRN23-002; N total= 27) fueron absceso dental (19%), espasmos musculares (19%), reacción en el lugar de la inyección (15%), mareos (15%), estreñimiento (15%), erupción cutánea (15%) y cefalea (11%).

Un resumen de las reacciones adversas observadas con burosumab durante los estudios clínicos se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en pacientes adultos con Osteomalacia inducida por Tumor (UX023T-CL201 y KRN23-002 [N= 27])



MedDRA Sistema Órgano Clase	Categoría de frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Absceso dental ¹
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Muy frecuentes Frecuentes	Mareo Síndrome de piernas inquietas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	Erupción cutánea ²
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Muy frecuentes	Reacción en el lugar de inyección
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Disminución de la vitamina D ³
	Frecuentes	Incremento en el fósforo sérico ⁴

¹Infección dental incluye: absceso dental e infección dental.

²Erupción cutánea incluye: erupción cutánea y erupción papular.

³ Disminución de vitamina D incluye: deficiencia de vitamina D, disminución de 25-hidroxicoalciferol en sangre y disminución de vitamina D.

⁴ Aumento de fósforo en sangre incluye: aumento de fósforo en sangre e hiperfosfatemia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas en adultos con Osteomalacia Inducida por Tumor

Reacciones en la zona de inyección

La frecuencia de reacciones en el lugar de la inyección fue el 15% (en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección e inflamación en el lugar de inyección). Las reacciones en la zona de inyección fueron por lo general de intensidad leve, no requirieron tratamiento y se resolvieron en todos los casos.

Reacciones de hipersensibilidad

La ocurrencia de reacciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, erupción farmacológica e hipersensibilidad) fue del 22%. Los eventos fueron leves o moderados en severidad.

Hiperfosfatemia

En resumen, el 7% de los pacientes experimentaron hiperfosfatemia, la cual se manejó con reducción de la dosis.

Inmunogenicidad

La incidencia de los pacientes que dieron positivo en la prueba de anticuerpos antifármacos (ADA) frente a burosumab en los estudios clínicos en adultos con TIO fue del 7%. Ninguno de estos pacientes desarrolló ADA neutralizantes. Ningún evento adverso, pérdida de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eficacia o cambios en el perfil farmacocinético de burosumab fueron asociado con estos hallazgos.

Nuevas interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacción farmacocinética con burosumab.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.8. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20211197239
Fecha : 28/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ?50% de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un ?1% PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de alt y ast en pacientes con ccr avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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 dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 062021 fecha de revisión 03 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211197239
- Información para Prescribir versión 062021 fecha de revisión 03 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211197239

Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA como monoterapia, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con RCC con riesgo intermedio-alto o alto de recurrencia después de nefrectomía, o después de nefrectomía y resección de lesiones metastásicas.

Nueva dosificación / grupo etario:

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

- 200 mg cada 3 semanas ó
- 400 mg cada 6 semanas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma o RCC, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados con terapia de combinación, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa ≥50% con relación a su valor basal y dura ≥1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe descontinuarse permanentemente.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, descontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hasta terminar la infusión no debe exceder 96 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.

- Se pueden ver partículas proteicas translúcidas a blancas en la solución diluida. Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.
- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas:

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados. La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más. KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 2 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 2: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo†	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis§	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2. En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseccionados tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=488) la incidencia de hipotiroidismo fue de 21% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

† En el estudio adyuvante de pacientes con RCC reseccionados tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=488) la incidencia de hipertiroidismo fue de 12% (todos los Grados) con 0.2% de Grado 3.

§ En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años). La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNINMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 3 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 3: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Entre los 1019 pacientes con melanoma resecao incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no resecao o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Monoterapia

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥ 10% de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en ≥10%, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en ≥20% de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos ≥5% [Todos los Grados] o ≥2% [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)



Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial, cáncer esofágico o tratamiento adyuvante de RCC fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

Experiencia postcomercialización

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis
Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada
Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

**3.4.2.9. OPDIVO® 100MG/10ML
OPDIVO® 40 MG/4 ML**

Expediente : 20091924 / 20108161
Radicado : 20211200685 / 20211200695
Fecha : 01/10/2021
Interesado : Bristol Myers Squibb de Colombia S.A.

Composición:

Cada vial (10 ml) contiene 100 mg de Nivolumab
Cada vial (4ml) contiene 40 mg de Nivolumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas:

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir Nivolumab los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irresecable o metastásico:

Nivolumab como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma:

Nivolumab está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa. Nivolumab en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN):

Nivolumab está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

Nivolumab en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: opdivotm (nivolumab) está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a nivolumab o a cualquier componente del producto.

Nuevas precauciones y advertencias

Neumonitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar neumonitis mediada por la respuesta inmune, que se define por requerir el uso de corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Se han informado casos mortales.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis a través de imágenes radiográficas. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para los casos de neumonitis moderada (grado 2) o más severa (grado 3-4), seguido por la reducción gradual de los corticosteroides. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de neumonitis severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), y suspender opdivo hasta la resolución en caso de neumonitis moderada (grado 2).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 3,1% (61/1994) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 3,5 meses (rango: 1 día a 22,3 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 1,1%, y a la suspensión de opdivo en el 1,3% de los pacientes. Aproximadamente el 89% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 26 días (rango: 1 día a 6 meses). Se produjo la resolución completa de los síntomas luego de la disminución gradual de los corticosteroides en el 67% de los pacientes. Aproximadamente el 8% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo neumonitis mediada por la respuesta inmune en el 6% (25/407) de los pacientes. La mediana del tiempo hasta el inicio de la neumonitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6 meses (rango: 24 días a 10,1 meses). La neumonitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 2,2% y 3,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 84% de los pacientes con neumonitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 30 días (rango: 5 días a 11,8 meses). Se produjo la resolución completa en el 68% de los pacientes.

Aproximadamente el 13% de los pacientes tuvieron recurrencia de la neumonitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Colitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar colitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara.

Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la reducción gradual de los corticosteroides en caso de colitis severa (grado 3) o con potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de colitis moderada (grado 2) de más de 5 días de duración; si se produce un empeoramiento o no se registra mejoría a pesar de haber iniciado los corticosteroides, aumentar la dosis a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.

Suspender opdivo por colitis moderada o severa (grado 2 o 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de colitis potencialmente mortal (grado 4) o colitis recurrente tras reiniciar opdivo.

Cuando se administra en combinación con ipilimumab, suspender opdivo e ipilimumab por colitis moderada (grado 2). Discontinuar permanentemente opdivo e ipilimumab en caso de colitis severa o potencialmente mortal (grado 3 o 4), o por colitis recurrente.

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 2,9% (58/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 5,3 meses (rango: 2 días a 20,9 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Aproximadamente el 91% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 9,3 meses). Cuatro pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes.

Aproximadamente el 16% de los pacientes tuvieron recurrencia de colitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo colitis mediada por la respuesta inmune en el 26% (107/407) de los pacientes, incluidos tres casos mortales. La mediana del tiempo hasta el inicio de la colitis mediada por la respuesta inmune fue de 1,6

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



meses (rango: 3 días a 15,2 meses). La colitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 16% y 7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 96% de los pacientes con colitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 12 meses). Aproximadamente el 23% de los pacientes requirieron la adición de infliximab a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes.

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvieron recurrencia de la colitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Hepatitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar hepatitis mediada por la respuesta inmune, definida por la necesidad de usar corticosteroides sin una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes por anomalías en las pruebas hepáticas antes del tratamiento y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de elevación de transaminasas severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4), con o sin elevación concomitante de la bilirrubina total. Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de elevación de transaminasas moderada (grado 2).

Suspender opdivo en caso de hepatitis mediada por la respuesta inmune moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente opdivo en casos severos (grado 3) o con riesgo de muerte (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 1,8% (35/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,3 meses (rango: 6 días a 9 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,7% y a la suspensión de opdivo en el 1% de los pacientes. Todos los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona) durante una mediana de 23 días (rango: 1 día a 2 meses).

Dos pacientes requirieron la adición de ácido micofenólico a los corticosteroides en altas dosis. Se produjo la resolución completa en el 74% de los pacientes. Aproximadamente el 29% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hepatitis mediada por la respuesta inmune en el 13% (51/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 15 días a 11 meses). La hepatitis mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 6% y el 5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 92% de los pacientes con hepatitis recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 1,1 meses (rango: 1 día a 13,2 meses). Se produjo la resolución completa en el 75% de los pacientes. Aproximadamente el 11% de los pacientes tuvieron recurrencia de la hepatitis tras la reiniciación de opdivo con ipilimumab.

Endocrinopatías mediadas por la respuesta inmune

Hipofisitis

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Opdivo puede causar hipofisitis mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipofisitis. Administrar terapia de reemplazo hormonal, según esté clínicamente indicado, y corticosteroides en una dosis de 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de hipofisitis moderada (grado 2) o mayor. Suspender opdivo por hipofisitis moderada (grado 2) o severa (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo por hipofisitis potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipofisitis en el 0,6% (12/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,9 meses (rango: 1,4 a 11 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,1% y a la suspensión de opdivo en el 0,2% de los pacientes. Aproximadamente el 67% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 5 a 26 días).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipofisitis en el 9% (36/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 27 días a 5,5 meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 1,0% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 75% de los pacientes con hipofisitis recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 56% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 19 días (rango: 1 día a 2,0 meses).

Insuficiencia adrenal

Opdivo puede causar insuficiencia adrenal mediada por la respuesta inmune. Monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de insuficiencia adrenal. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4). Suspender opdivo en caso de insuficiencia adrenal moderada (grado 2), y discontinuar permanentemente opdivo en caso de insuficiencia adrenal severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo insuficiencia adrenal en el 5% (21/407) de los pacientes, y la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 3,0 meses (rango: 21 días a 9,4 meses). La insuficiencia adrenal condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 1,7% de los pacientes, respectivamente.

Aproximadamente el 57% de los pacientes con insuficiencia adrenal recibieron terapia de reemplazo hormonal, y el 33% recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 9 días (rango: 1 día a 2,7 meses).

Hipotiroidismo e hipertiroidismo

Opdivo puede causar trastornos tiroideos autoinmunes. Monitorear la función tiroidea antes y periódicamente durante el tratamiento con opdivo. Administrar terapia de reemplazo hormonal en caso de hipotiroidismo. Iniciar tratamiento médico para el control del hipertiroidismo. No hay ajustes de dosis recomendados de opdivo para hipotiroidismo o hipertiroidismo.

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,9 meses (rango: 1 día a 16,6 meses). Aproximadamente el 79% de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los pacientes con hipotiroidismo recibieron levotiroxina, y el 4% también requirieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 35% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 2,7% (54/1994) de los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 1,5 meses (rango: 1 día a 14,2 meses).

Aproximadamente el 26% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, el 9% recibieron carbimazol, el 4% recibieron propiltiouracilo, y el 9% recibieron corticosteroides. Se produjo la resolución en el 76% de los pacientes.

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo hipotiroidismo o tiroiditis que condujo a hipotiroidismo en el 22% (89/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,1 meses (rango: 1 día a 10,1 meses). Aproximadamente el 73% de los pacientes con hipotiroidismo o tiroiditis recibieron levotiroxina. Se produjo la resolución en el 45% de los pacientes.

Se produjo hipertiroidismo en el 8% (34/407) de los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab: la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 23 días (rango: 3 días a 3,7 meses). Aproximadamente el 29% de los pacientes con hipertiroidismo recibieron metimazol, y el 24% recibieron carbimazol. Se produjo la resolución en el 94% de los pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1

Opdivo puede causar diabetes mellitus tipo 1. Monitorear a los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia. Suspender opdivo en caso de hiperglucemia severa (grado 3) hasta alcanzar el control metabólico. Discontinuar opdivo en forma permanente en caso de hiperglucemia con riesgo de muerte (grado 4).

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo diabetes en el 0,9% (17/1994) de los pacientes, incluidos dos casos de cetoacidosis diabética. La mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,4 meses (rango: 15 días a 22 meses).

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo diabetes en el 1,5% (6/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,5 meses (rango: 1,3 a 4,4 meses).

Opdivo con ipilimumab se suspendió en un paciente y se discontinuó permanentemente en un segundo paciente que desarrolló diabetes.

Nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar nefritis mediada por la respuesta inmune, definida como disfunción renal o aumento de creatinina ?grado 2, requisito de corticosteroides y ausencia de una etiología alternativa clara. Monitorear a los pacientes para detectar una elevación de la creatinina sérica antes y periódicamente durante el tratamiento. Administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Administrar corticosteroides en una dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de equivalentes de prednisona en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3); si el cuadro empeora o no se produce una mejoría, aumentar la dosis de corticosteroides a 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona.



Suspender opdivo en caso de aumento de creatinina sérica moderado (grado 2) o severo (grado 3). Discontinuar permanentemente opdivo en caso de aumento de creatinina sérica potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 1,2% (23/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 4,6 meses (rango: 23 días a 12,3 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Todos los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 21 días (rango: 1 día a 15,4 meses). Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Ningún paciente presentó recurrencia de nefritis o disfunción renal tras la reiniciación de opdivo.

Opdivo con ipilimumab

En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune en el 2,2% (9/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,7 meses (rango: 9 días a 7,9 meses). La nefritis y disfunción renal mediadas por la respuesta inmune condujeron a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,7% y el 0,5% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 67% de los pacientes recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 13,5 días (rango: 1 día a 1,1 meses). Se produjo la resolución completa en todos los pacientes. Dos pacientes reiniciaron opdivo con ipilimumab, sin recurrencia de la nefritis o disfunción renal.

Reacciones adversas dérmicas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar erupción mediada por la respuesta inmune, incluido síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos casos con desenlace mortal. En caso de signos o síntomas de sjs o ten, suspender opdivo y remitir al paciente para recibir atención especializada para su evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar opdivo en forma permanente.

En caso de erupción mediada por la respuesta inmune, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides, en caso de erupción severa (grado 3) o potencialmente mortal (grado 4).

Suspender opdivo en caso de erupción severa (grado 3) y discontinuar permanentemente opdivo en caso de erupción potencialmente mortal (grado 4).

Opdivo como monoterapia

En pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 9% (171/1994) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 2,8 meses (rango: <1 día a 25,8 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente de opdivo en el 0,3% y a la suspensión de opdivo en el 0,8% de los pacientes. Aproximadamente el 16% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 12 días (rango: 1 día a 8,9 meses), y el 85% recibieron corticosteroides tópicos. Se produjo la resolución completa en el 48% de los pacientes. Se produjo la recurrencia de la erupción en el 1,4% de los pacientes que reiniciaron opdivo tras la resolución de la erupción.

Opdivo con ipilimumab

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjo erupción mediada por la respuesta inmune en el 22,6% (92/407) de los pacientes; la mediana del tiempo hasta el inicio fue de 18 días (rango: 1 día a 9,7 meses). La erupción mediada por la respuesta inmune condujo a la discontinuación permanente o a la suspensión de opdivo con ipilimumab en el 0,5% y el 3,9% de los pacientes, respectivamente. Aproximadamente el 17% de los pacientes con erupción recibieron altas dosis de corticosteroides (al menos 40 mg de equivalentes de prednisona por día) durante una mediana de 14 días (rango: 2 días a 4,7 meses). Se produjo la resolución completa en el 47% de los pacientes. Aproximadamente el 6% de los pacientes que reiniciaron opdivo e ipilimumab tras la resolución presentaron recurrencia de la erupción.

Encefalitis mediada por la respuesta inmune

Opdivo puede causar encefalitis mediada por la respuesta inmune, sin una etiología alternativa clara. La evaluación de pacientes con síntomas neurológicos puede incluir, entre otras cosas, consulta con un neurólogo, estudio por resonancia magnética del cerebro y punción lumbar.

Suspender opdivo en pacientes con signos o síntomas neurológicos de inicio reciente moderados a severos, y evaluar para descartar causas infecciosas u otras causas de deterioro neurológico moderado a severo. Si se descartan otras etiologías, administrar corticosteroides en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día de equivalentes de prednisona para pacientes con encefalitis mediada por la respuesta inmune, seguido por la disminución gradual de los corticosteroides.

Discontinuar permanentemente opdivo por encefalitis mediada por la respuesta.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjo encefalitis en el 0,2% (3/1994). Se produjo encefalitis límbica fatal en un paciente luego de 7,2 meses de exposición a pesar de la discontinuación de opdivo y la administración de corticosteroides. En los otros dos pacientes, se produjo encefalitis post-trasplante de células madre hematopoyéticas (hsct, por sus siglas en inglés) alogénico.

Opdivo con ipilimumab

Se produjo encefalitis en un paciente que recibió opdivo con ipilimumab (0,2%) luego de 1,7 meses de exposición.

Otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune

Opdivo puede causar otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune clínicamente significativas. Pueden ocurrir reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune luego de la discontinuación de la terapia con opdivo. Para cualquier presunta reacción adversa mediada por la respuesta inmune, excluir otras causas. En función de la severidad de la reacción adversa, discontinuar permanentemente o suspender opdivo, administrar corticosteroides en altas dosis y, si corresponde, iniciar terapia de reemplazo hormonal. Tras la mejoría hasta alcanzar el grado 1 o menor, disminuir los corticosteroides gradualmente y continuar con dicha disminución durante al menos 1 mes. Considerar reiniciar opdivo luego de completar la disminución gradual de los corticosteroides, según la severidad del evento.

En los ensayos clínicos de opdivo administrado como monoterapia o en combinación con ipilimumab, se produjeron las siguientes reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, clínicamente significativas, algunas con resultado mortal, en menos del 1,0% de los pacientes que recibieron opdivo: miocarditis, rabdomiólisis, miositis, uveítis, iritis, pancreatitis, parálisis facial y del nervio abducens, desmielinización, polimialgia reumática, neuropatía autoinmune, síndrome de guillain-barré, hipopituitarismo, síndrome de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



respuesta inflamatoria sistémica, gastritis, duodenitis, sarcoidosis, linfadenitis necrotizante histiocítica (linfadenitis de kikuchi), disfunción motriz, vasculitis y síndrome miasténico.

En el caso de que la uveítis ocurriera junto con otras reacciones adversas inmunomediadas, considere un síndrome tipo vogt-koyanagi-harada, que se ha observado en pacientes que reciben opdivo u opdivo en combinación con ipilimumab y pueden requerir tratamiento con esteroides sistémicos para reducir el riesgo de pérdida permanente de la visión.

Reacciones a la infusión

Opdivo puede causar reacciones severas a la infusión, que se han reportado en menos del 1,0% de los pacientes en los ensayos clínicos. Discontinuar opdivo en pacientes con reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales. Interrumpir o demorar la velocidad de infusión en pacientes con reacciones a la infusión leves o moderadas.

Opdivo como monoterapia

En los pacientes que recibieron opdivo como monoterapia, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 6,4% (127/1994) de los pacientes.

Opdivo con ipilimumab

En los pacientes que recibieron opdivo con ipilimumab, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en el 2,5% (10/407) de los pacientes.

Complicaciones del hsct alogénico tras opdivo

Se produjeron complicaciones, incluidos eventos fatales, en pacientes que recibieron hsct alogénico tras recibir opdivo. Se evaluaron los resultados en 17 pacientes de los ensayos checkmate-205 y checkmate-039 que fueron sometidos a hsct alogénico tras discontinuar opdivo (15 con condicionamiento de intensidad reducida y 2 con acondicionamiento mieloablativo). La mediana de la edad al momento del hsct fue de 33 (rango: 18 a 56), y se había administrado una mediana de 9 dosis de opdivo (rango: 4 a 16). Seis de 17 pacientes (35%) murieron a raíz de complicaciones del hsct alogénico después de recibir opdivo. Cinco muertes se produjeron en el contexto de enfermedad de injerto versus huésped (gvhd) severa o refractaria. Se reportó gvhd aguda de grado 3 o mayor en 5/17 pacientes (29%). Se reportó gvhd hiperaguda, definida como gvhd ocurrida dentro de los 14 días luego de la infusión de células madre, en 2 pacientes (20%). Se reportó síndrome febril que requirió esteroides, sin una causa infecciosa identificada, en seis pacientes (35%) dentro de las primeras 6 semanas post-trasplante, con cinco pacientes que respondieron a los esteroides. Se reportaron dos casos de encefalitis: un caso de encefalitis linfocítica de grado 3 sin una causa infecciosa identificada, que se produjo y se resolvió con esteroides, y un caso de encefalitis presuntamente de origen viral de grado 3 que se resolvió con tratamiento antiviral. Se produjo enfermedad veno-oclusiva (vod) hepática en un paciente, quien recibió hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida, y murió por gvhd y falla multi-orgánica.

Otros casos de vod hepática tras el hsct alogénico con condicionamiento de intensidad reducida también se han reportado en pacientes con linfoma que recibieron un anticuerpo bloqueador del receptor de pd-1 antes del trasplante. También se han reportado casos de gvhd hiperaguda fatal.

Estas complicaciones podrían ocurrir, a pesar de la terapia interviniente, entre el bloqueo de pd-1 y el hsct alogénico.

Seguir a los pacientes de cerca para obtener evidencia temprana de complicaciones relacionadas con el trasplante, tales como gvhd hiperaguda, gvhd aguda severa (grado 3 a 4), síndrome febril que requiere esteroides, vod hepática, y otras reacciones adversas mediadas por la respuesta inmune, e intervenir prontamente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Toxicidad embriofetal

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción en animales, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el comienzo de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Advertir a las mujeres embarazadas sobre el potencial riesgo para el feto.

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con un régimen que contiene opdivo y durante al menos 5 meses después de la última dosis de opdivo.

Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen del riesgo

Sobre la base de su mecanismo de acción y los datos de estudios realizados en animales, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada. En los estudios de reproducción animal, la administración de nivolumab a monos cynomolgus desde el inicio de la organogénesis hasta el parto dio como resultado un aumento de los abortos y las muertes prematuras de la cría. Se sabe que la igg4 humana atraviesa la barrera placentaria, y el nivolumab es una inmunoglobulina g4 (igg4); por lo tanto, nivolumab tiene el potencial de ser transmitido de la madre al feto en desarrollo. Los efectos de opdivo probablemente sean mayores durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo. No se dispone de datos en humanos que informen sobre el riesgo asociado con el fármaco. Advertir a las mujeres en edad fértil sobre el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce el riesgo de referencia de defectos graves del nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada; sin embargo, el riesgo de referencia en la población general de ee.uu. De defectos graves del nacimiento es del 2% a 4% y de aborto espontáneo es del 15% a 20% de los embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos en animales

Una función central de la vía pd-1/pd-l1 es preservar el embarazo, manteniendo la tolerancia inmune materna al feto. Se ha demostrado en modelos murinos de embarazo que el bloqueo de la señalización de pd-l1 altera la tolerancia al feto y aumenta los casos de pérdida del feto. Los efectos de nivolumab sobre el desarrollo prenatal y postnatal fueron evaluados en monos que recibieron nivolumab dos veces por semana desde el inicio de la organogénesis hasta el parto, a niveles de exposición entre 9 y 42 veces mayores que aquellos observados con la dosis clínica de 3 mg/kg de nivolumab (sobre la base del auc). La administración de nivolumab dio como resultado un aumento no relacionado con la dosis de los abortos espontáneos y un aumento de las muertes neonatales. Sobre la base de su mecanismo de acción, la exposición fetal a nivolumab puede aumentar el riesgo de desarrollar trastornos mediados por la respuesta inmune o de alterar la respuesta inmune normal, y se han informado trastornos mediados por la respuesta inmune en ratones pd-1 knockout. En las crías sobrevivientes de monos cynomolgus tratados con nivolumab (18 de 32, en comparación con 11 de 16 crías expuestas al vehículo), no hubo malformaciones evidentes ni efectos sobre los parámetros de neuroconducta, inmunológicos o de patología clínica durante el período postnatal de 6 meses.

Mujeres en período de lactancia

Resumen del riesgo

Se desconoce si opdivo está presente en la leche humana. Dado que muchos fármacos, incluidos los anticuerpos, se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes a raíz de opdivo, se debe advertir a las mujeres que discontinúen la lactancia durante el tratamiento con opdivo.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hombres y mujeres en edad fértil

Anticoncepción

En función de su mecanismo de acción, opdivo puede causar daño fetal cuando es administrado a una mujer embarazada [véase uso en poblaciones específicas (8.1)]. Indicar a las mujeres en edad fértil que deben usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con opdivo y durante al menos 5 meses luego de la última dosis de opdivo.

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la efectividad de opdivo en pacientes pediátricos de menos de 18 años de edad.

Uso geriátrico

De los 1359 pacientes randomizados para recibir opdivo como monoterapia en los ensayos checkmate-017, checkmate-057, checkmate-066, checkmate-025, y checkmate-067, 39% tenía 65 años de edad o más, y el 9% tenía 75 años o más. No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

En el estudio checkmate-238 (tratamiento adyuvante del melanoma), el 26% de los pacientes tenían 65 años de edad o más, y el 3% tenían 75 años de edad o más. No se informaron diferencias generales en la seguridad o la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

Los ensayos checkmate-037, checkmate-205, checkmate-039 y checkmate- 141 no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad o más para determinar si responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

De los 314 pacientes randomizados para recibir opdivo administrado con ipilimumab en el checkmate-067, el 41% tenía 65 años de edad o más, y el 11% tenía 75 años de edad o más.

No se reportaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes

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 dosificación / grupo etario
- Modificación de reacciones adversas

Nuevas indicaciones:

Cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón metastásico de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) que muestra progresión durante o después de la quimioterapia basada en platino. Previo a recibir OPDIVO® los pacientes con mutaciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber presentado progresión de la enfermedad con una terapia aprobada para estas mutaciones.

Melanoma irreseccable o metastásico

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



OPDIVO® como monoterapia o en combinación con ipilimumab está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado (irreseccable o metastásico) en adultos.

Tratamiento adyuvante del melanoma

OPDIVO® está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio IIIB/IIIC y IV con alto riesgo de recurrencia, que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma avanzado de células renales

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) que han recibido terapia anti-angiogénica previa.

OPDIVO® en combinación con ipilimumab, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma avanzado de células renales (RCC, por sus siglas en inglés) con riesgo intermedio o alto que no han recibido tratamiento previo.

Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN)

OPDIVO® está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (SCCHN, por sus siglas en inglés) recurrente o metastásico que han sufrido progresión de la enfermedad durante o luego de una terapia basada en platino.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente

OPDIVO® en combinación con ipilimumab y 2 ciclos de quimioterapia con doblete de platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico o recurrente, sin aberraciones tumorales genómicas EGFR o ALK.

Tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

OPDIVO® (nivolumab) en monoterapia está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica con enfermedad patológica residual tras quimiorradioterapia neoadyuvante previa.

Nueva dosificación / grupo etario:

Dosificación:

Dosis recomendada de OPDIVO para el tratamiento en primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas metastásico o recurrente:

OPDIVO 360 mg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, ipilimumab 1 mg/kg administrado como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 6 semanas y quimioterapia con doblete de platino según histología cada 3 semanas durante 2 ciclos. OPDIVO en combinación con ipilimumab se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta 2 años en pacientes sin progresión de la enfermedad.

Dosis recomendada de OPDIVO® para el tratamiento adyuvante del cáncer de esófago o de la unión gastroesofágica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



240 mg de nivolumab administrados como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 2 semanas durante las primeras 16 semanas, seguido de 480 mg cada 4 semanas durante 30 minutos. Nivolumab en monoterapia se administra hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 2 años.

Nuevas reacciones adversas:

Las reacciones adversas serias más frecuentes que se presentaron en los pacientes fueron neumonía, diarrea, neutropenia febril, anemia, lesión renal aguda, dolor musculoesquelético, disnea, neumonitis, e insuficiencia respiratoria. Se produjeron reacciones adversas mortales que incluyeron toxicidad hepática, insuficiencia renal aguda, septicemia, neumonitis, diarrea con hipopotasemia, y hemoptisis masiva en el contexto de trombocitopenia. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de la terapia fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, constipación y prurito.

Se presentaron reacciones adversas que incluyeron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, disfagia, dispepsia, constipación, fatiga, tos, disnea, erupción cutánea, prurito, disminución de peso, dolor musculoesquelético, artralgia, disminución del apetito e hipotiroidismo.

Se presentaron anomalías hematológicas y bioquímicas de laboratorio que incluyeron linfopenia, anemia, neutropenia, aumento de aspartato transaminasa, aumento de fosfatasa alcalina, aumento de albúmina, aumento de alanina transaminasa, aumento de amilasa, hiponatremia, hiperpotasemia, hipopotasemia y aumento de transaminasas

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.4.2.10. KEYTRUDA® 100 MG

Expediente : 20085509
Radicado : 20211211758
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Colombia S.A.S.

Composición: Cada vial (4ml) contiene 100 mg de Pembrolizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Melanoma

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

Keytruda está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma en estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

Keytruda, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

Keytruda como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir Keytruda.

Cáncer de Cabeza y Cuello

Keytruda en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Keytruda, como agente único, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

Keytruda está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

Keytruda (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

Keytruda, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (CCR).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Nuevas contraindicaciones, precauciones y advertencias:

Contraindicaciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Keytruda® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a pembrolizumab o a alguno de sus excipientes

Nuevas precauciones y advertencias:

Reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Se han presentado reacciones adversas mediadas inmunológicamente, incluyendo casos severos y fatales, en pacientes que recibieron keytruda. Reacciones adversas inmunomediadas, pueden ocurrir luego de la discontinuación del tratamiento. En los ensayos clínicos, la mayoría de las reacciones adversas mediadas inmunológicamente fueron reversibles y fueron manejadas con interrupciones de keytruda, administración de corticoides y/o con tratamiento de apoyo. Reacciones adversas inmunomediadas que afectan más de un sistema corporal, pueden ocurrir simultáneamente.

Cuando se sospechan reacciones adversas mediadas inmunológicamente, se debe garantizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir otras causas. Con base en la severidad de la reacción adversa, suspender keytruda y considerar la administración de corticoides. Después de mejorar a grado 1 o menos, iniciar la disminución de corticoides y continuar la disminución gradual durante al menos 1 mes. Con base en datos limitados de los estudios clínicos en pacientes cuyas reacciones adversas relacionadas inmunológicamente no pudieron ser controladas con el uso de corticoides, puede considerarse la administración de otros inmunosupresores sistémicos. Reiniciar keytruda si la reacción adversa permanece en grado 1 o menos después de la disminución gradual de corticoides. Si se produce otro episodio de reacción adversa severa, suspenda keytruda permanentemente.

Neumonitis mediada inmunológicamente

Se reportó neumonitis (incluyendo los casos fatales) en pacientes que recibieron. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de neumonitis. Si se sospecha neumonitis, evaluar con imágenes radiográficas y excluir otras causas. Administrar corticoides para grado 2 o eventos mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de neumonitis moderada (grado 2) y descontinuar permanentemente keytruda en neumonitis severa (grado 3), con riesgo para la vida (grado 4) o moderada recurrente (grado 2).

Colitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado colitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de colitis y excluir otras causas. Administrar corticoides para los eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de colitis moderada (grado 2) o colitis severa (grado 3) y descontinuar permanentemente keytruda en caso de colitis que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Hepatitis mediada inmunológicamente

Se ha reportado hepatitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función hepática (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y como se indica con base en la evaluación clínica) y síntomas de hepatitis y excluir otras causas. Administrar corticoides (dosis inicial 0.5-1 mg/kg/día [para eventos grado 2] y 1-2 mg/kg/día [para eventos grado 3 o mayores] de prednisona o su equivalente, seguido de una reducción gradual de la dosis) y con base en la severidad de las elevaciones de las enzimas hepáticas, interrumpir o suspender keytruda.

Nefritis mediada inmunológicamente

Se ha reportado nefritis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función renal y excluir otras causas. Administrar corticoides para

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



eventos grado 2 o mayores (dosis inicial de 1-2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente, seguida de una reducción gradual de la dosis), suspender keytruda en caso de nefritis moderada (grado 2) y discontinuar permanentemente keytruda en caso de nefritis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Endocrinopatías mediadas inmunológicamente

Se ha reportado hipofisitis en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipofisitis (incluyendo hipopituitarismo e insuficiencia suprarrenal secundaria) y excluir otras causas. Administrar corticoides para tratar la insuficiencia suprarrenal secundaria y hacer reemplazo hormonal según lo indicado clínicamente, suspender keytruda en caso de hipofisitis moderada (grado 2), interrumpir o suspender keytruda en caso de hipofisitis severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se ha reportado diabetes mellitus tipo 1, incluyendo cetoacidosis diabética, en pacientes que reciben keytruda. Monitorear a los pacientes para detectar hiperglucemia u otros signos y síntomas de diabetes. Administrar insulina para la diabetes tipo 1 y suspender keytruda en casos de hiperglucemia severa, hasta que se logre el control metabólico.

Se han reportado trastornos de la tiroides, incluyendo hipertiroidismo, hipotiroidismo y tiroiditis, en pacientes que reciben keytruda y pueden ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento; por tanto, se debe monitorear a los pacientes para detectar cambios en la función tiroidea (al inicio del tratamiento, periódicamente durante el tratamiento y según lo indicado en base a la evaluación clínica) y signos y síntomas clínicos de trastornos de la tiroides. El hipotiroidismo se puede manejar con terapia de reemplazo sin interrupción del tratamiento y sin corticoides. El hipertiroidismo puede manejarse sintomáticamente. Interrumpir o suspender keytruda en caso de hipertiroidismo severo (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4).

Se puede considerar la continuación de keytruda en pacientes con endocrinopatía severa (grado 3) o que ponga en riesgo la vida (grado 4) que mejoran a grado 2 o menor y se controlan con reemplazo hormonal.

Reacciones cutáneas severas

En pacientes tratados con keytruda se han notificado reacciones cutáneas severas inmunomediadas. Monitorear a los pacientes por sospecha de reacciones cutáneas graves y excluir otras causas. Basándose en la severidad de la reacción adversa, suspender o discontinuar permanentemente keytruda y administrar corticosteroides.

Se han notificado casos de síndrome de stevens-johnson (sjs) y necrólisis epidérmica tóxica (ten), algunos con resultado fatal, en pacientes tratados con keytruda. Para signos o síntomas de sjs o ten, interrumpir keytruda y dirigir al paciente a atención especializada para evaluación y tratamiento. Si se confirma sjs o ten, discontinuar permanentemente keytruda.

Otras reacciones adversas mediadas inmunológicamente

Las siguientes reacciones adversas adicionales mediadas inmunológicamente, clínicamente significativas, fueron reportadas en menos del 1% de los pacientes tratados con keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010: uveítis, miositis, síndrome de guillain-barré, pancreatitis, encefalitis, sarcoidosis y síndrome miasténico/miastenia gravis (incluyendo exacerbación). En otros estudios clínicos con keytruda o en uso post-comercialización se reportó: miocarditis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Casos de estas reacciones adversas inmunomediadas, algunas de las cuales fueron severas, han sido reportadas en estudios clínicos o en uso post-comercialización.

Reacciones adversas relacionadas con trasplante

El rechazo de trasplante de órganos sólidos ha sido reportado en el contexto post-comercialización en pacientes tratados con keytruda. El tratamiento con keytruda puede aumentar el riesgo de rechazo en receptores de trasplante de órganos sólidos. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda versus el riesgo de posible rechazo de órganos en estos pacientes.

Enfermedad aguda del injerto contra huésped (gvhd, por sus siglas en inglés), incluyendo gvhd fatal, ha sido reportado luego del tratamiento con keytruda en pacientes con una historia de trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas (hsct por sus siglas en inglés). Los pacientes que han experimentado gvhd después del procedimiento del trasplante pueden estar en mayor riesgo de gvhd luego del tratamiento con keytruda. Considere el beneficio del tratamiento con keytruda vs el riesgo del posible gvhd en pacientes con una historia de hsct alogénica.

Enzimas hepáticas elevadas cuando keytruda se administra en combinación con axitinib para rcc

Cuando keytruda se administra con axitinib, se han informado elevaciones superiores a las esperadas de los grados 3 y 4 de alt y ast en pacientes con ccr avanzado. Monitoree las enzimas hepáticas antes del inicio y periódicamente durante todo el tratamiento. Considere un monitoreo más frecuente de las enzimas hepáticas en comparación a cuando los medicamentos se usan en monoterapia. Siga las pautas de manejo médico para ambos medicamentos.

Aumento de la mortalidad en pacientes con mieloma múltiple cuando keytruda se agrega a un análogo de talidomida y dexametasona

En dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con mieloma múltiple, la adición de keytruda a un análogo de la talidomida más dexametasona, un uso para el cual no está indicado el anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1, dio como resultado un aumento de la mortalidad. No se recomienda el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple con un anticuerpo bloqueador de pd-1 o pd-l1 en combinación con un análogo de la talidomida más dexametasona fuera de los ensayos clínicos controlados.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se han reportado reacciones de infusión severas, incluyendo hipersensibilidad y anafilaxia, en 6 (0.2%) de los 2799 pacientes que reciben keytruda en keynote-001, keynote-002, keynote-006 y keynote-010. En caso de reacciones severas a la infusión, suspender la infusión y discontinuar permanentemente keytruda. Los pacientes con reacción leve o moderada a la infusión pueden continuar recibiendo keytruda con supervisión cercana; se puede considerar la premedicación con antipiréticos y antihistamínicos.

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 dosificación
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 032021c fecha de revisión 22 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211211758
- Información para Prescribir versión 032021c fecha de revisión 22 de septiembre de 2021 allegado mediante radicado No. 20211211758

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas indicaciones:

Melanoma

KEYTRUDA (pembrolizumab) está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico.

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con melanoma estadio III con afectación de ganglios linfáticos que han sido sometidos a resección completa.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas

KEYTRUDA, en combinación con quimioterapia con pemetrexed y platino, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no escamoso, metastásico sin aberraciones genómicas tumorales de EGFR o ALK.

KEYTRUDA, en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC escamoso metastásico.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de pulmón de células no pequeñas (NSCLC, por sus siglas en inglés) metastásico, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 50\%$ de puntuación de proporción de células tumorales (PPT), determinado por una prueba validada, sin aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK.

KEYTRUDA como monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado, cuyos tumores expresan PD-L1 con un $\geq 1\%$ PPT, determinado mediante una prueba validada y que han recibido quimioterapia con platino. Los pacientes con aberraciones tumorales genómicas de EGFR o ALK deben haber recibido la terapia previa para estas aberraciones antes de recibir KEYTRUDA.

Cáncer de Cabeza y Cuello

KEYTRUDA, en combinación con platino y fluorouracilo (FU), está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma metastásico o con carcinoma no resecable, de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (HNSCC) que expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

KEYTRUDA, como monoterapia, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con HNSCC recurrente, metastásico o no resecable y cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1] determinado por una prueba validada.

Carcinoma Urotelial

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico, que han recibido quimioterapia que contiene platino.

Cáncer Esofágico

KEYTRUDA está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer esofágico localmente avanzado recurrente o metastásico cuyos tumores expresan PD-L1 [Puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 10] según lo determinado por una prueba validada, y que han recibido una línea de terapia sistémica previa.

Carcinoma de células renales

KEYTRUDA, en combinación con axitinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con carcinoma de células renales avanzado (RCC).

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con RCC avanzado.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Carcinoma Endometrial

KEYTRUDA, en combinación con lenvatinib, está indicado para el tratamiento de pacientes con carcinoma endometrial avanzado que tienen progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico previo en cualquier escenario y que no son candidatos a radiación o cirugía curativa.

Nueva dosificación / grupo etario

General

Selección de Pacientes

Para el tratamiento como agente único de Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas, Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello o Cáncer Esofágico

Los pacientes deben ser seleccionados para recibir tratamiento con KEYTRUDA para NSCLC avanzado o metastásico, primera línea de HNSCC recurrente, metastásico o no resecable o cáncer de esófago localmente avanzado recurrente o metastásico con base en la presencia de expresión positiva de PD-L1.

Dosis Recomendada

KEYTRUDA es administrado como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada de KEYTRUDA en adultos es:

200 mg cada 3 semanas ó

400 mg cada 6 semanas

Para el uso en combinación, ver la información para prescribir de las terapias concomitantes. Al administrar KEYTRUDA como parte de una combinación con quimioterapia intravenosa, KEYTRUDA debe administrarse primero.

Para los pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib, consulte la información para prescribir con respecto a la dosis de axitinib. Cuando se usa en combinación con KEYTRUDA, puede considerarse el escalamiento de la dosis de axitinib por encima de la dosis inicial de 5 mg a intervalos de seis semanas o más.

Para pacientes con carcinoma endometrial y RCC tratadas con KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, la dosis inicial recomendada de lenvatinib es de 20 mg por vía oral una vez al día hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los pacientes deben ser tratados con KEYTRUDA hasta la progresión de la enfermedad o presencia de toxicidad inaceptable. Se han observado respuestas atípicas (es decir, un aumento inicial y transitorio en el tamaño del tumor o nuevas lesiones pequeñas dentro de los primeros meses, seguidas de contracción del tumor). Los pacientes clínicamente estables, con evidencia inicial de progresión de la enfermedad, deben permanecer en tratamiento hasta que se confirme la progresión de la enfermedad.

Para el tratamiento adyuvante de melanoma, KEYTRUDA debe ser administrado hasta por un año o hasta la recaída de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la dosis

No se recomiendan reducciones de dosis de KEYTRUDA. Suspender o discontinuar KEYTRUDA para manejar las reacciones adversas como se describe en la Tabla 1.

Tabla 1: Modificaciones de Dosis Recomendadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas	Severidad	Modificación de la dosis
Neumonitis inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4) o moderada recurrente (Grado 2)	Descontinuar permanentemente
Colitis Inmunomediada	Moderada o grave (Grados 2 o 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Nefritis Inmunomediada	Moderada (Grado 2)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
Endocrinopatías inmunomediadas	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1* Para pacientes con endocrinopatía grave (Grado 3) o que amenaza la vida (Grado 4) que mejora a Grado 2 o menor y es controlada con reemplazo hormonal, puede considerarse la continuación de KEYTRUDA.
Hepatitis inmunomediada Para las elevaciones de enzimas hepáticas en pacientes con RCC tratados	Aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >3 a 5 veces el límite superior normal (LSN) o bilirrubina total >1.5 a 3 veces el LSN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



con terapia de combinación con axitinib, consulte las guías de dosificación que se encuentran a continuación de esta tabla	AST o ALT >5 veces el LSN o bilirrubina total >3 veces el LSN	Descontinuar permanentemente
	Para pacientes con metástasis hepáticas que inician tratamiento con elevación moderada (Grado 2) de AST o ALT, si AST o ALT incrementa $\geq 50\%$ con relación a su valor basal y dura ≥ 1 semana	Descontinuar permanentemente
Reacciones cutáneas inmunomediadas o síndrome de Stevens-Johnson (SJS, por sus siglas en inglés) o necrólisis epidérmica tóxica (TEN, por sus siglas en inglés)	Reacciones cutáneas graves (Grado 3) o sospecha de SJS o de TEN	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Reacciones cutáneas graves (Grado 4) o SJS o TEN confirmados	Descontinuar permanentemente
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Con base en la gravedad y tipo de reacción (Grado 2 o Grado 3)	Suspender hasta que las reacciones adversas se recuperen a Grados 0-1*
	Miocarditis, encefalitis, o síndrome de Guillain-Barré graves o que amenazan la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente
	Que amenaza la vida (Grado 4) o grave recurrente (Grado 3)	Descontinuar permanentemente
Reacciones relacionadas con la infusión	Grave o que amenaza la vida (Grados 3 o 4)	Descontinuar permanentemente

Nota: los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer, Versión 4.0 (NCI CTCAE v.4)

* Si la dosis de los corticosteroides no puede ser reducida a ≤ 10 mg de prednisona o equivalente por día dentro de 12 semanas o la toxicidad relacionada con el tratamiento no se resuelve a Grados 0-1 dentro de 12 semanas después de la última dosis de KEYTRUDA, entonces KEYTRUDA debe discontinuarse permanentemente.

En pacientes con RCC tratados con KEYTRUDA en combinación con axitinib:

- Si la ALT o la AST se incrementan ≥ 3 veces el LSN pero < 10 veces el LSN sin bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, suspender tanto KEYTRUDA como axitinib hasta que estas reacciones adversas se recuperen hasta los Grados 0-1. Considerar la posibilidad de un tratamiento con corticosteroides. Considerar la reexposición del paciente con uno solo de los medicamentos o una reexposición secuencial con ambos medicamentos después de la recuperación. Si va a haber una reexposición de axitinib, considerar la reducción de la dosis según la información de prescripción de axitinib.
- Si ALT o AST se incrementan ≥ 10 veces el LSN o > 3 veces el LSN con una bilirrubina total concurrente ≥ 2 veces el LSN, discontinuar permanentemente tanto KEYTRUDA como axitinib y considerar la terapia con corticosteroides.

Cuando se administre KEYTRUDA en combinación con lenvatinib, interrumpir uno o ambos o reducir la dosis o discontinuar lenvatinib para manejar las reacciones adversas según corresponda. No se recomiendan reducciones de dosis para KEYTRUDA.

Para obtener recomendaciones para el manejo de las reacciones adversas de lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib. Las reducciones de dosis recomendadas para lenvatinib cuando se usa para tratar el carcinoma endometrial o el RCC se muestran en la Tabla 2. Para información sobre la mediana de la dosis y la mediana de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



la duración a la exposición de lenvatinib en RCC, ver Sección 9 Estudios clínicos, Carcinoma de Células Renales.

Tabla 2: Reducciones de Dosis Recomendadas de Lenvatinib para las Reacciones Adversas

Indicación	Dosis Inicial	Primera Reducción de Dosis a	Segunda Reducción de Dosis a	Tercera Reducción de Dosis a
Carcinoma Endometrial	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día
RCC	20 mg oral una vez al día	14 mg una vez al día	10 mg una vez al día	8 mg una vez al día

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Renal Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min calculado mediante la ecuación de Cockcroft-Gault utilizando el peso corporal real) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre la toxicidad renal con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Modificaciones de Dosis de Lenvatinib para Insuficiencia Hepática Grave

La dosis recomendada de lenvatinib para pacientes con carcinoma endometrial o RCC e insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) es de 10 mg por vía oral una vez al día. Para información adicional sobre hepatotoxicidad con lenvatinib, consulte la información para prescribir de lenvatinib.

Preparación y administración:

- Proteger de la luz. No congelar. No agitar.
- Espere a que el vial de KEYTRUDA alcance la temperatura ambiente.
- Antes de la dilución, la solución del vial del líquido puede mantenerse sin refrigerar (a temperatura de 25° C o menor) hasta por 24 horas.
- Los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración. KEYTRUDA es una solución transparente a ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla. Desechar el vial si se observan partículas.
- Retirar el volumen requerido hasta 4 mL (100 mg) de KEYTRUDA y transferir a una bolsa intravenosa que contenga cloruro de sodio al 0.9% o glucosa (dextrosa) al 5%, para preparar una solución diluida con una concentración final que oscile de 1 a 10 mg/mL. Mezclar la solución diluida invirtiendo suavemente.
- No congelar la solución para infusión.
- El producto no contiene conservantes. El producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, las soluciones diluidas de KEYTRUDA se pueden conservar a temperatura ambiente por un periodo acumulativo de hasta 6 horas. Las soluciones diluidas de KEYTRUDA también se pueden conservar en refrigeración a una temperatura entre 2°C y 8°C; sin embargo, el tiempo total desde la dilución de KEYTRUDA hasta terminar la infusión no debe exceder 24 horas. Si se refrigera, permita que los viales y/o bolsas IV alcancen la temperatura ambiente antes de utilizarlos.
- Administrar la solución para infusión por vía intravenosa durante 30 minutos, utilizando un filtro de 0.2 a 5 µm, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas, conectado en línea o añadido.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- No administrar concomitantemente otros medicamentos a través de la misma línea de infusión.
- Desechar cualquier porción no utilizada del vial.

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido todavía la seguridad, y eficacia de KEYTRUDA en niños menores de 18 años de edad.

Pacientes Geriátricos

No se reportaron diferencias generales, en la seguridad o eficacia, entre pacientes de edad avanzada (65 años y más) y pacientes más jóvenes (menos de 65 años). No es necesario ajustar la dosis en esta población.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. KEYTRUDA no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Nuevas reacciones adversas

Experiencia en los Estudios Clínicos

La seguridad de KEYTRUDA se evaluó en 2799 pacientes en estudios controlados y no controlados.

La mediana de duración del tratamiento fue de 4.2 meses (rango 1 día a 30.4 meses) incluyendo 1153 pacientes tratados durante seis meses o más y 600 pacientes tratados durante un año o más.

KEYTRUDA fue discontinuado por reacciones adversas relacionadas con el tratamiento en el 5% de los pacientes. Ocurrieron eventos adversos serios (EAS) relacionados al tratamiento reportados hasta 90 días después de la última dosis en el 10% de los pacientes que recibieron KEYTRUDA. De estos EAS relacionados con el tratamiento, los más comunes fueron neumonitis, colitis, diarrea y pirexia.

Reacciones adversas inmunomediadas:

Las reacciones adversas inmunomediadas se presentan con base en 2799 pacientes con melanoma y NSCLC. El perfil de seguridad fue generalmente similar para los pacientes con melanoma y NSCLC. La Tabla 3 presenta la incidencia de las reacciones adversas inmunomediadas de acuerdo al Grado que ocurrieron en pacientes que recibieron KEYTRUDA.

Tabla 3: Reacciones Adversas Inmunomediadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas o 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=2799				
	Todos los grados (%)	Grado 2 (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Grado 5 (%)
Hipotiroidismo*	8.5	6.2	0.1	0	0
Hipertiroidismo	3.4	0.8	0.1	0	0
Neumonitis	3.4	1.3	0.9	0.3	0.1
Colitis	1.7	0.4	1.1	<0.1	0
Insuficiencia Suprarrenal	0.8	0.3	0.3	<0.1	0
Hepatitis	0.7	0.1	0.4	<0.1	0
Hipofisitis	0.6	0.2	0.3	<0.1	0
Nefritis†	0.3	0.1	0.1	<0.1	0
Diabetes Mellitus Tipo 1	0.2	<0.1	0.1	0.1	0

* En estudios individuales de pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA como monoterapia (n=909) la incidencia de hipotiroidismo fue de 16.1% (todos los Grados) con 0.3% de Grado 3. En pacientes con HNSCC tratados con KEYTRUDA en combinación con quimioterapia de platino y 5-FU (n=276), la incidencia de hipotiroidismo fue de 15.2%, todos los casos fueron Grado 1 o 2.

† En pacientes con NSCLC no escamoso tratados con KEYTRUDA 200 mg en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino (n = 405) la incidencia de nefritis fue del 1.7% (todos los grados) con 1.0% Grado 3 y 0.5% Grado 4.

Endocrinopatías: La mediana de tiempo de inicio de la insuficiencia suprarrenal fue de 5.3 meses (rango 26 días a 16.6 meses). No se alcanzó la mediana de la duración (rango 4 días a 1.9+ años).

La insuficiencia suprarrenal llevó a la discontinuación de KEYTRUDA en 1 (<0.1%) paciente. La insuficiencia suprarrenal se resolvió en 5 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hipofisitis fue de 3.7 meses (rango 1 día a 11.9 meses). La mediana de la duración fue de 4.7 meses (rango 8+ días a 12.7 + meses). La hipofisitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 4 pacientes (0.1%). La hipofisitis se resolvió en 7 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipertiroidismo fue de 1.4 meses (rango 1 día a 21.9 meses). La mediana de la duración fue de 2.1 meses (rango 3 días a 15.0+ meses). El hipertiroidismo provocó discontinuación de KEYTRUDA en 2 pacientes (<0.1%). El hipertiroidismo se resolvió en 71 pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición del hipotiroidismo fue de 3.5 meses (rango 1 día a 18.9 meses). La mediana de la duración no se alcanzó (rango 2 días a 27.7+ meses). Un paciente (<0.1%) discontinuó KEYTRUDA debido a hipotiroidismo.

Neumonitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de neumonitis fue de 3.3 meses (rango 2 días a 19.3 meses). La mediana de la duración fue de 1.5 meses (rango 1 día a 17.2+ meses). La neumonitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 36 pacientes (1.3%). La neumonitis se resolvió en 55 pacientes.

Colitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de colitis fue de 3.5 meses (rango 10 días a 16.2 meses). La mediana de la duración fue de 1.3 meses (rango 1 día a 8.7+ meses). La colitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 15 pacientes (0.5%). La colitis se resolvió en 41 pacientes.

Hepatitis: La mediana de tiempo hasta la aparición de hepatitis fue de 1.3 meses (rango 8 días a 21.4 meses). La mediana de la duración fue de 1.8 meses (rango 8 días a 20.9+ meses). La hepatitis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 6 pacientes (0.2%). La hepatitis se resolvió en 15 pacientes.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nefritis: La mediana del tiempo hasta la aparición de la nefritis fue de 5.1 meses (rango 12 días a 12.8 meses). La mediana de duración fue de 3.3 meses (rango 12 días a 8.9+ meses). La nefritis condujo a la discontinuación de KEYTRUDA en 3 pacientes (0.1%). La nefritis se resolvió en 5 pacientes.

Otros eventos adversos

Melanoma

La tabla 4 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA en KEYNOTE-006. Los eventos adversos más comunes (reportados en al menos el 15% de los pacientes) fueron artralgias y tos.

Tabla 4: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Ipilimumab (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-006)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 10 mg/Kg cada 2 o 3 semanas n=555		Ipilimumab 3 mg/Kg cada 3 semanas n=256	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	18	0	10	1
Dolor de espalda	12	1	7	1
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	17	0	7	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Vitiligo	11	0	2	0

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

La Tabla 5 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con melanoma tratados con KEYTRUDA a una dosis de 2 mg/Kg en KEYNOTE-002. El evento adverso más común (reportado en al menos el 20% de los pacientes) fue prurito.

Tabla 5: Eventos Adversos que Ocurren en $\geq 10\%$ de los Pacientes con Melanoma Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Quimioterapia (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-002)

Eventos Adversos	KEYTRUDA 2 mg/Kg cada 3 semanas n=178		Quimioterapia n=171	
	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4* (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Dolor abdominal	13	2	8	1
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Prurito	25	0	8	0
Erupción	13	0	8	0
Trastornos de la Nutrición y del Metabolismo				
Hiponatremia	11	3	5	1
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	15	1	10	1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4 en pacientes que recibieron KEYTRUDA a dosis de 2 mg/Kg. La hiponatremia se reportó como Grado 4 en un paciente que recibió quimioterapia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En general, el perfil de seguridad fue similar entre todas las dosis y entre los pacientes previamente tratados con ipilimumab y los pacientes que no habían recibido tratamiento con ipilimumab.

Melanoma Resecado

Entre los 1019 pacientes con melanoma reseado incluidos en KEYNOTE-054, las reacciones adversas fueron generalmente similares a las que ocurrieron en pacientes con melanoma no reseable o metastásico o NSCLC.

Carcinoma de Pulmón de Células No Pequeñas Monoterapia

La Tabla 6 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes con NSCLC previamente tratados que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-010. El evento adverso más común (reportado en al menos el 15% de los pacientes) fue tos. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratado previamente que recibieron KEYTRUDA en KEYNOTE-024 fueron generalmente similares a aquellos que ocurrieron en los pacientes en KEYNOTE-010.

Tabla 6: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes con NSCLC Tratados con KEYTRUDA y con una Incidencia Mayor que en el Brazo de Docetaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grado 3]) (KEYNOTE-010)

Evento Adverso	KEYTRUDA 2 o 10 mg/Kg cada 3 semanas n=682		Docetaxel 75 mg/m ² cada 3 semanas n=309	
	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3* (%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos				
Tos	19	1	14	0
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo				
Erupción	14	<1	7	0
Prurito	11	0	3	<1

* De estos eventos adversos en $\geq 10\%$, ninguno fue reportado como Grado 4.

Terapia Combinada

La tabla 7 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA, pemetrexed y quimioterapia con platino en KEYNOTE-189. Los eventos adversos que ocurrieron en pacientes con NSCLC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel en KEYNOTE-407 fueron en general similares a los que ocurrieron en pacientes en KEYNOTE-189 con la excepción de alopecia (46%) y artralgia (21%).

Tabla 7: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de los Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Pemetrexed y Quimioterapia basada en Platino y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Placebo con Pemetrexed y Quimioterapia basada en y Platino (Diferencia Entre los Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-189)



Eventos Adversos	KEYTRUDA + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=405		Placebo + Pemetrexed + Quimioterapia basada en platino n=202	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	41	6	38	2.5
Astenia	20	6	24	3.5
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	31	5	21	3.0
Trastornos Hematológicos y del Sistema Linfático				
Neutropenia	27	16	24	12
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	20	1.7	11	1.5

* Clasificado por NCI CTCAE v4.03

Otros tipos de Cáncer

Monoterapia

Los eventos adversos que ocurrieron en los pacientes con HNSCC, carcinoma urotelial o cáncer esofágico fueron generalmente similares a los que ocurrieron en pacientes con melanoma o NSCLC.

Terapia de Combinación

Cáncer de Cabeza y Cuello

En pacientes con HNSCC que recibieron KEYTRUDA más quimioterapia (platino y 5-FU), las reacciones adversas que ocurrieron con una mayor severidad (Grado 3-4) y con una mayor incidencia (diferencia $\geq 2\%$) comparado con cetuximab más quimioterapia (platino y 5-FU) fueron: fatiga (7% versus 4.9%), inflamación de la mucosa (10% versus 5%) y estomatitis (8% versus 3.5%).

Carcinoma de Células Renales

En combinación con Axitinib (KEYNOTE-426)

Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes con RCC no tratados previamente que recibieron KEYTRUDA y axitinib en KEYNOTE-426 fueron diarrea, hipertensión, fatiga, hipotiroidismo, disminución del apetito, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, náuseas, ALT aumentada, AST aumentada, disfonía, tos y estreñimiento.

En KEYNOTE-426, se observó una incidencia mayor a la esperada de incremento de ALT (20%) e incremento de AST (13%) de Grados 3 y 4 en pacientes con RCC sin tratamiento previo que recibieron KEYTRUDA en combinación con axitinib. La mediana de tiempo para el inicio del incremento de ALT fue de 2.3 meses (rango: 7 días a 19.8 meses). En pacientes con ALT ≥ 3 veces el LSN (Grados 2-4, n= 116), la elevación de ALT se resolvió a Grados 0-1 en el 94%. El cincuenta y nueve por ciento de los pacientes con aumento de ALT recibieron corticosteroides sistémicos. De los pacientes que se recuperaron, 92 (84%) fueron expuestos nuevamente ya sea a monoterapia con KEYTRUDA (3%) o axitinib (31%) o con ambos (50%). De estos pacientes, el 55% no tuvo recurrencia de ALT >3 veces el LSN, y de aquellos pacientes con recurrencia de ALT >3 veces el LSN, todos se recuperaron. No hubo eventos adversos hepáticos de Grado 5.

En Combinación con Lenvatinib (KEYNOTE-581)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La Tabla 8 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-581.

Tabla 8: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Sunitinib (Diferencia Entre Brazos $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-581)

Eventos Adversos	KEYTRUDA + lenvatinib n=352		Sunitinib n=340	
	Todos los Grados* (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	61	10	49	5
Náusea	36	2.6	33	0.6
Vómito	26	3.4	20	1.5
Estreñimiento	25	0.9	19	0
Dolor abdominal	21	2.0	8	0.9
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	55	28	41	19
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	47	1.4	26	0
Trastornos del Metabolismo y Nutricionales				
Disminución del apetito	40	4.0	31	1.5
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonía	30	0	4.1	0
Exámenes				
Disminución de peso	30	8	9	0.3
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	30	8	13	2.9
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Erupción	27	3.7	14	0.6
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	28	1.4	15	0.3
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	23	0.6	16	0.9

* Calificado por NCI CTCAE v4.03

Carcinoma Endometrial

La tabla 9 resume los eventos adversos que ocurrieron en al menos el 20% de los pacientes tratados con KEYTRUDA y lenvatinib en KEYNOTE-775.

Tabla 9: Eventos Adversos que Ocurrieron en $\geq 20\%$ de Pacientes que Recibieron KEYTRUDA con Lenvatinib y con una Incidencia Mayor que en Pacientes que Recibieron Doxorrubicina o Paclitaxel (Diferencia Entre Brazos de $\geq 5\%$ [Todos los Grados] o $\geq 2\%$ [Grados 3-4]) (KEYNOTE-775)



Eventos Adversos*	KEYTRUDA + lenvatinib n=406		Doxorrubicina o paclitaxel n=388	
	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los Grados† (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos Vasculares				
Hipertensión	64	37.9	5.2	2.3
Trastornos Endocrinos				
Hipotiroidismo	57	1.2	0.8	0
Trastornos Gastrointestinales				
Diarrea	54	8	20	2.1
Náusea	50	3.4	46	1.3
Vómito	37	2.7	21	2.3
Dolor abdominal	20	2.5	14	1.3
Trastornos del Metabolismo y Nutrición				
Disminución del apetito	45	8‡	21	0.5
Análisis				
Disminución de peso	34	10	6	0.3
Incremento en ALT	21	4.6	5	0.8
Trastornos Generales y Condiciones en el Sitio de Administración				
Fatiga	33	5	28	3.1
Astenia	24	6	24	3.9
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Artralgia	31	1.7	8	0
Trastornos Renales y Urinarios				
Proteinuria	29	5	2.8	0.3
Infecciones				
Infección del tracto urinario	26	3.9	10	1.0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	25	0.5	9	0.3
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastinales				
Disfonia	23	0	0.5	0
Trastornos de Piel y Tejido Subcutáneo				
Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	21	2.7	0.8	0

* La mediana de duración del tratamiento del estudio fue de 7.6 meses (rango: 1 día a 26.8 meses). La mediana de duración de la exposición a KEYTRUDA fue de 6.9 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) en comparación con 3.4 meses (rango: 1 día a 25.8 meses) para quimioterapia.

† Graduado por NCI CTCAE v4.03

‡ Se reportó un Grado 5 (0.2%).

Ocurrió discontinuación de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa (Grados 1-4) en el 30% de los pacientes, 15% KEYTRUDA y 11% ambos medicamentos. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la discontinuación de KEYTRUDA fueron diarrea, incremento en ALT y obstrucción intestinal (cada uno 1.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre discontinuación de lenvatinib.

Ocurrieron interrupciones de la dosis de KEYTRUDA, lenvatinib o ambos debido a una reacción adversa en el 69% de los pacientes; se interrumpió KEYTRUDA en el 50% y

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



ambos medicamentos fueron interrumpidos en el 31% de los pacientes. Las reacciones adversas más comunes que llevaron a la interrupción de KEYTRUDA ($\geq 2\%$) fueron diarrea (8%), incremento en ALT (3.9%), hipertensión (3.4%), incremento en AST (3.2%), disminución del apetito (2.2%), fatiga (2.2%) infección del tracto urinario (2.2%), proteinuria (2.0%), y astenia (2.0%). Referirse a la información para prescribir de lenvatinib para información sobre interrupción de lenvatinib.

Experiencia postcomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de KEYTRUDA. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artritis

Trastornos oculares: Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada

Trastornos del sistema inmune: linfocitosis hemofagocítica

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.5. MODIFICACIÓN DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.5.1 PLEGRIDY® 125 mcg

Expediente : 20084464
Radicado : 20211167956
Fecha : 23/08/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 125 mcg de Peginterferon Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: - hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes. - inicio del tratamiento durante el embarazo. - pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas.

Nuevas advertencias y precauciones:

Daño hepático

Depresión

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones de hipersensibilidad
Reacciones en el área de la inyección
Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
Trastornos renales y urinarios
Microangiopatía trombótica
Anomalías de laboratorio
Crisis epilépticas
Enfermedad cardíaca
Inmunogenicidad
Insuficiencia hepática
Contenido de sodio
Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de plegridy®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática.

Depresión

Plegridy® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con plegridy®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido plegridy®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con plegridy® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con plegridy®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (gesfc), enfermedad con cambios mínimos (ecm), glomerulonefritis membranoproliferativa (gnmp) y glomerulopatía membranosa (gnm) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con plegridy®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (mat)

Se han notificado casos de mat, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (ptt) o síndrome urémico hemolítico (suh), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de mat incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (ldh) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de mat, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, ldh en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica mat, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente plegridy®.

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [asat], alanina aminotransferasa [alat]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con plegridy® y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Plegridy® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre plegridy® (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron plegridy® en el estudio advance. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa previa, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para plegridy®. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con plegridy® sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de peg de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de peg de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (rm) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia hepática grave los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva tienen que utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Si la paciente queda embarazada o planea embarazarse mientras esté tomando plegridy®, se le deberá informar los riesgos potenciales, y la discontinuación del tratamiento deberá considerarse. En las pacientes con una tasa alta de recaída antes de inicio del tratamiento, el riesgo de una recaída grave después de la discontinuación de plegridy® en caso de embarazo debe ser ponderado contra un posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo

Existe poca información sobre el uso de plegridy® en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un mayor riesgo de aborto espontáneo. El inicio del tratamiento con plegridy® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento con plegridy®.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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 vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 1 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211167956
- Información para prescribir versión 6 de mayo de 2021. allegado mediante radicado No. 20211167956

Nueva vía de administración

Intramuscular

Nuevas precauciones y advertencias

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos de depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con PLEGRIDY® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después de que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomerulosclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de los exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta-1^a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1^a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta-1^a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1^a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	Frecuente
	Dolor	
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Necrosis en el sitio de la inyección	Raro
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1^a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN) Se reportaron elevaciones de alanino aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1 %), recuentos de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1 %) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) (≤ 1 %) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (<1 %) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $<10 \times 10^9/L$) y otro paciente (<1 %) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($<3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticoesteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos (<1%) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos. El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.5.2 PLEGRIDY® 94 mcg

Expediente : 20107726
Radicado : 20211167926
Fecha : 23/08/2021
Interesado : BIIB Colombia SAS

Composición:

Cada jeringa prellenada por 0.5 mL contiene 94 mcg de Peginterferon Beta-1A

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Plegridy® está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente recurrente.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones: - hipersensibilidad al interferón beta recombinante o natural, al peginterferón, o a alguno de los excipientes. - inicio del tratamiento durante el embarazo. - pacientes con depresión severa y/o ideas suicidas.

Nuevas advertencias y precauciones:

Daño hepático

Depresión

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones en el área de la inyección

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Trastornos renales y urinarios

Microangiopatía trombótica

Anomalías de laboratorio

Crisis epilépticas

Enfermedad cardíaca

Inmunogenicidad

Insuficiencia hepática

Contenido de sodio

Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de plegridy®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática.

Depresión

Plegridy® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos. La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con plegridy®.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido plegridy®. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves.

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con plegridy® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con plegridy®. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomerulosclerosis segmentaria y focal colapsante (gesfc), enfermedad con cambios mínimos (ecm), glomerulonefritis membranoproliferativa (gnmp) y glomerulopatía membranosa (gnm) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con plegridy®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (mat)

Se han notificado casos de mat, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (ptt) o síndrome urémico hemolítico (suh), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de mat incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (ldh) en suero debido a hemolisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de mat, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, ldh en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica mat, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente plegridy®.

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de las exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [asat], alanina aminotransferasa [alat]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con plegridy® y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Plegridy® debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre plegridy® (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron plegridy® en el estudio advance. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa previa, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para plegridy®. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con plegridy® sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de peg de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de peg de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (rm) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre plegridy® a pacientes con insuficiencia hepática grave los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad reproductiva

Las mujeres en edad reproductiva tienen que utilizar medidas anticonceptivas apropiadas. Si la paciente queda embarazada o planea embarazarse mientras esté tomando plegridy®, se le deberá informar los riesgos potenciales, y la discontinuación del tratamiento deberá considerarse. En las pacientes con una tasa alta de recaída antes de inicio del tratamiento,

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



el riesgo de una recaída grave después de la discontinuación de plegridy® en caso de embarazo debe ser ponderado contra un posible aumento del riesgo de aborto espontáneo.

Embarazo

Existe poca información sobre el uso de plegridy® en el embarazo. Los datos disponibles indican que puede haber un mayor riesgo de aborto espontáneo. El inicio del tratamiento con plegridy® está contraindicado durante el embarazo.

Lactancia

No se sabe si peginterferón beta-1a se secreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar la decisión de discontinuar la lactancia o el tratamiento con plegridy®.

Fertilidad

No existen datos sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad humana. En los animales, se observaron efectos anovulatorios en dosis muy altas. No se dispone de información sobre los efectos de peginterferón beta-1a sobre la fertilidad masculina en los animales.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central asociados con el uso de interferón beta (por ejemplo, náusea) podrían influir en la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas.

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 vía de administración
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 1 de mayo de 2021 allegado mediante radicado No. 20211167926
- Información para prescribir versión 6 de mayo de 2021. allegado mediante radicado No. 20211167926

Nueva vía de administración

Intramuscular

Nuevas precauciones y advertencias

- Daño hepático
- Depresión
- Reacciones de hipersensibilidad
- Reacciones en el área de la inyección
- Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica
- Trastornos renales y urinarios
- Microangiopatía trombótica
- Anomalías de laboratorio
- Crisis epilépticas
- Enfermedad cardíaca
- Inmunogenicidad
- Insuficiencia hepática
- Contenido de sodio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Daño hepático

Se han notificado casos de aumento de los niveles séricos de las aminotransferasas hepáticas, hepatitis, hepatitis autoinmune y casos raros de insuficiencia hepática grave con medicamentos que contienen interferón beta. Se han observado aumentos de las enzimas hepáticas con el uso de PLEGRIDY®. Se debe controlar a los pacientes para detectar signos de lesión hepática (véase la sección de Reacciones adversas).

Depresión

PLEGRIDY® debe administrarse con precaución a los pacientes con trastornos depresivos previos (véase la sección de Contraindicaciones). La depresión se presenta con mayor frecuencia en la población con esclerosis múltiple y en asociación con el uso de interferón. Se debe indicar a los pacientes que informen de inmediato cualquier síntoma de depresión y/o ideas suicidas al médico prescriptor.

Los pacientes que presenten signos depresión deben ser estrechamente monitorizados durante la terapia y tratados adecuadamente. Debe considerarse el cese del tratamiento con PLEGRIDY® (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, incluyendo casos de anafilaxia como una complicación rara del tratamiento con interferón beta, incluido PLEGRIDY. Los pacientes deben ser asesorados para discontinuar Plegridy® y buscar asistencia médica inmediata, si experimentan signos y síntomas de anafilaxia o reacciones de hipersensibilidad graves (véase la sección de Reacciones adversas).

Reacciones en el área de la inyección

Se han reportado reacciones en el área de la inyección, incluyendo necrosis con el uso de interferón beta subcutáneo. Para minimizar el riesgo de reacciones en el sitio de la inyección, los pacientes deben ser instruidos en el uso de una técnica de inyección aséptica. El procedimiento para la auto-administración debe ser revisado periódicamente con el paciente, especialmente si se han producido reacciones en el área de la inyección. Si el paciente presenta hinchazón o salida de líquido en el área de la inyección, el paciente deberá informar inmediatamente al médico. Un paciente tratado con PLEGRIDY® en estudios clínicos experimentó necrosis en el área de la inyección. La decisión de discontinuar el tratamiento después que se observe necrosis en un solo sitio dependerá de la extensión de la necrosis.

Disminución de los recuentos celulares de sangre periférica

Se han notificado casos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica en todas las líneas celulares, que incluyen casos raros de pancitopenia y trombocitopenia grave, en pacientes que reciben interferón beta. Se han observado citopenias, que incluyen casos raros y graves de neutropenia y trombocitopenia, en pacientes tratados con peginterferon beta-1a. Se debe vigilar a los pacientes para detectar síntomas o signos de disminución de los recuentos de células en sangre periférica.

Trastornos renales y urinarios

Síndrome nefrótico

Se han notificado casos de síndrome nefrótico con diferentes nefropatías subyacentes que incluyen glomeruloesclerosis segmentaria y focal colapsante (GESFC), enfermedad con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cambios mínimos (ECM), glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y glomerulopatía membranosa (GNM) durante el tratamiento con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir después de varios años de tratamiento con interferón beta. Se recomienda vigilar periódicamente para detectar signos o síntomas incipientes, por ejemplo, edema, proteinuria e insuficiencia renal, especialmente en pacientes con mayor riesgo de enfermedad renal. Es necesario tratar rápidamente el síndrome nefrótico y se debe considerar la suspensión del tratamiento con peginterferon beta-1a®.

Insuficiencia renal grave

Se debe tener precaución cuando se administre PLEGRIDY® a pacientes con insuficiencia renal grave.

Microangiopatía trombótica (MAT)

Se han notificado casos de MAT, manifestada como púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) o síndrome urémico hemolítico (SUH), incluidos casos mortales, con medicamentos que contienen interferón beta. Los eventos se notificaron en diferentes tiempos durante el tratamiento y pueden ocurrir varias semanas a varios años después de comenzar el tratamiento con interferón beta. Las primeras manifestaciones clínicas incluyen trombocitopenia, hipertensión de nueva aparición, fiebre, síntomas del sistema nervioso central (por ejemplo, confusión, paresia) e insuficiencia renal. Los resultados de laboratorio sugestivos de MAT incluyen disminución del recuento plaquetario, aumento de la deshidrogenasa láctica (LDH) en suero debido a hemólisis y esquistocitos (fragmentación de los eritrocitos) en un frotis de sangre. Por lo tanto, si se observan manifestaciones clínicas de MAT, se recomienda realizar más pruebas para vigilar el número de plaquetas en sangre, LDH en suero, frotis de sangre y función renal. Si se diagnostica MAT, es preciso iniciar el tratamiento inmediatamente (considerando el intercambio de plasma) y se recomienda suspender inmediatamente peginterferon beta-1^a

Anomalías de laboratorio

El uso de interferón se asocia con alteraciones de laboratorio. Además de los exámenes de laboratorio que se realizan normalmente para vigilar a los pacientes con esclerosis múltiple, se recomienda realizar un recuento hematológico completo y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario y bioquímica sanguínea, incluyendo pruebas de función hepática (por ejemplo, aspartato aminotransferasa [ASAT], alanina aminotransferasa [ALAT]) antes de iniciar el tratamiento y a intervalos periódicos tras la introducción del tratamiento con peginterferon beta-1a y luego periódicamente en ausencia de síntomas clínicos.

Los pacientes con mielosupresión pueden necesitar una monitorización más intensiva del recuento de las células sanguíneas, con diferencial y recuento plaquetario.

Se han observado hipotiroidismo e hipertiroidismo con el uso de interferón beta. Se recomiendan pruebas de función tiroidea de manera periódica en pacientes con antecedentes clínicos de disfunción tiroidea o según esté clínicamente indicado.

Crisis epilépticas

Peginterferon beta-1a debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, en aquellos que recibieron el tratamiento con antiepilépticos y particularmente si su epilepsia no está adecuadamente controlada.

Enfermedad cardíaca

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se ha informado empeoramiento de la enfermedad cardíaca en pacientes tratados con interferón beta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue similar entre peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y los grupos tratados con placebo (7% en cada grupo). No se informaron eventos cardiovasculares serios en pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en el estudio ADVANCE. Sin embargo, los pacientes con enfermedad cardíaca significativa preexistente, como insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía coronaria o arritmia, deben ser monitorizados para detectar empeoramiento de su afección cardíaca, especialmente al inicio del tratamiento.

Inmunogenicidad

Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos para peginterferon beta-1a. Los datos de los pacientes tratados hasta 2 años con peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea sugieren que menos 1% (5/715) desarrolló anticuerpos neutralizantes persistentes a la porción de interferón beta-1a de peginterferón beta-1a. Los anticuerpos neutralizantes pueden reducir la eficacia clínica. Sin embargo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de interferón beta-1a de peginterferón no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o la eficacia clínica, aunque el análisis se vio limitado por la baja incidencia de inmunogenicidad.

El 3% de los pacientes (18/681) desarrollaron anticuerpos persistentes para la fracción de PEG de peginterferón beta-1a. En el estudio clínico llevado a cabo, el desarrollo de anticuerpos contra la fracción de PEG de peginterferón beta-1a no tuvo ningún impacto discernible sobre la seguridad o eficacia clínica (incluyendo la tasa anualizada de recaídas, lesiones por resonancia magnética (RM) y la progresión de discapacidad).

Insuficiencia hepática

Se debe tener precaución y considerar una estrecha monitorización cuando se administre peginterferon beta-1a a pacientes con insuficiencia hepática grave. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar signos de daño hepático y tener precaución cuando se utilicen interferones de forma concomitante con otros productos farmacéuticos asociados a lesión hepática.

Contenido de sodio

Cada jeringa o pluma contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, por lo que se considera prácticamente "libre de sodio".

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas al medicamento (RAM) más comunes (con una incidencia mayor que con el placebo) para PLEGRIDY® de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fueron eritema en el área de la inyección, enfermedad seudogripal, pirexia, cefalea, mialgias, escalofríos, dolor en el sitio de inyección, astenia, prurito en el sitio de inyección y artralgia.

La reacción adversa al medicamento notificada con más frecuencia y que condujo a la discontinuación del tratamiento con peginterferon beta-1a de 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas fue de enfermedad seudogripal (< 1%).

Lista tabulada de reacciones adversas vía de administración subcutánea

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los estudios clínicos, 1468 pacientes recibieron peginterferon beta-1a vía subcutánea por hasta 278 semanas con una exposición general equivalente a 4217 años-pacientes). 1285 pacientes recibieron al menos 1 año y 1124 pacientes han recibido por lo menos 2 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. 947 pacientes recibieron al menos 3 años y 685 recibieron al menos 4 años de tratamiento con peginterferon beta-1a. La experiencia en la fase no controlada (2 años) y aleatorizada del estudio ADVANCE y en el estudio de extensión de seguridad ATTAIN (tratamiento recibido hasta 4 años) fue consistente con los resultados obtenidos en la fase controlada con placebo en el estudio ADVANCE durante un año.

La tabla 2 resume las RAM (incidencia mayor que con el placebo y con una posibilidad razonable de causalidad) de 512 pacientes tratados con peginterferon beta-1a 125 microgramos por vía subcutánea cada 2 semanas y 500 pacientes que recibieron placebo durante 48 semanas.

Las RAM se presentan conforme al término preferente de MedDRA y a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. La incidencia de las reacciones adversas siguientes se expresa de acuerdo con las siguientes categorías:

- Muy frecuente ($\geq 1/10$)
- Frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$)
- Muy raro ($< 1/10\ 000$)
- Desconocido (no se puede calcular con los datos disponibles)

Tabla 2. Resumen tabulado de reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuente
	Microangiopatía trombótica incluyendo púrpura trombocitopénica trombótica/ síndrome urémico hemolítico*	Raro
Trastornos del sistema inmune	Angioedema	Poco frecuente
	Reacción de hipersensibilidad	
	Anafilaxis ¹	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Muy frecuente
	Crisis epiléptica	Poco frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Hipertensión arterial pulmonar†	Desconocida
Trastornos gastrointestinales	Náusea	Frecuente
	Vómito	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia§	Frecuente
	Prurito	
	Urticaria	Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Muy frecuente
	Artralgia	
Trastornos renales y urinarios	Síndrome nefrótico, glomeruloesclerosis	Raros
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Eritema en el sitio de la inyección	Muy frecuente
	Enfermedad tipo influenza	
	Pirexia	
	Escalofríos	
	Dolor en el área de la inyección	
	Astenia	
	Prurito en el área de la inyección	
	Hipertermia	
	Dolor	Frecuente
	Edema en el sitio de la inyección	
	Calor en el sitio de la inyección	
	Hematoma en el sitio de la inyección	
	Erupción en el sitio de la inyección	
	Inflamación en el sitio de la inyección	
	Decoloración en el sitio de la inyección	
Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	Inflamación en el sitio de la inyección	Raro
	Necrosis en el sitio de la inyección	
Investigaciones	Temperatura corporal elevada	Frecuente
	Alanina aminotransferasa elevada	
	Aspartato aminotransferasa elevada	
	Gamma-glutamyl-transferasa elevada	
	Hemoglobina disminuida	
	Recuento plaquetario disminuido	Poco frecuente
	Recuento leucocitario disminuido	Frecuente
Trastornos psiquiátricos	Depresión	Frecuente

* Información de clase de los productos que contienen interferón beta (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de uso*).

† Información de clase de los productos que contienen interferón, ver más abajo *Hipertensión arterial pulmonar*.

§ Información de clase de los productos que contienen interferón beta.

¹ Reacciones adversas derivadas únicamente de la experiencia post comercialización.

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas selectas vía de administración subcutánea

Síntomas seudogripales

El 47 % de los pacientes que recibieron 125 microgramos de peginterferon beta-1a cada 2 semanas y el 13% de los pacientes que recibieron placebo experimentaron enfermedad seudogripal. La incidencia de síntomas seudogripales (por ejemplo, enfermedad seudogripal, escalofríos, hiperpirexia, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor, pirexia) fue mayor al inicio del tratamiento y en general disminuyó durante los primeros 6 meses. De los pacientes que notificaron síntomas seudogripales, el 90 % los notificó con una intensidad leve o moderada. Ninguno se consideró de naturaleza grave. Menos del 1 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a durante la fase controlada con placebo del estudio ADVANCE suspendió el tratamiento debido a los síntomas seudogripales. En un estudio abierto en pacientes que cambiaron de tratamiento de interferón beta a peginterferon beta-1a, se evaluó el inicio y la duración de los síntomas semejantes a la influenza tratados profilácticamente. En los pacientes que presentaban síntomas semejantes a la influenza, el tiempo medio de inicio fue de 10 horas (intervalo intercuartil, 7 a 16 horas) después de la inyección y la mediana de la duración fue 17 horas (intervalo intercuartil, 12 a 22 horas).

Reacciones en el sitio de la inyección

Las reacciones en el área de la inyección (eritema, dolor, prurito o edema) fueron reportadas por el 66% de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas comparados con el 11% de los pacientes que recibieron placebo. El eritema en el sitio de la inyección fue la reacción en el área de inyección más reportada. De los pacientes que reportaron reacciones en el área de la inyección, el 95% las reportaron como leve o moderadas en gravedad. Un paciente de 1468, que recibió peginterferon beta-1^a experimentó necrosis en el sitio de la inyección durante el estudio clínico, el cual se resolvió con tratamiento médico estándar.

Anomalías en las aminotransferasas hepáticas

La incidencia de incrementos de transaminasa hepática fue mayor en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a en comparación de los que recibieron placebo. La mayoría de las elevaciones enzimáticas fue <3 veces el límite superior a la normalidad (LSN) Se reportaron elevaciones de alanino aminotransferasa y de aspartato aminotransferasa (>5 veces el (LSN) en 1% y <1% de los pacientes tratados con placebo y de 2% y <1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1^a respectivamente. Se observaron elevaciones de transaminasas hepáticas séricas combinado con bilirrubina alta en 2 pacientes que tenían anomalías previas en sus estudios hepáticos antes de recibir peginterferon beta-1a en los estudios clínicos. Ambos casos se resolvieron tras la discontinuación del tratamiento.

Trastornos hematológicos

Se observó una disminución en los recuentos leucocitarios de $<3,0 \times 10^9/L$ en el 7 % de los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a y en el 1 % de los que recibieron placebo. Los recuentos medios de leucocitos permanecieron dentro de los límites normales en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La disminución en los recuentos leucocitarios no se asoció a un aumento del riesgo de infecciones o de infecciones graves. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos linfocitarios ($<0,5 \times 10^9/L$) (<1 %), recuentos de neutrófilos ($\leq 1,0 \times 10^9/L$) (<1 %) y recuentos plaquetarios ($\leq 100 \times 10^9/L$) (≤ 1 %) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se notificaron 2 casos graves en los

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes tratados con peginterferon beta-1a: un paciente (<1 %) presentó trombocitopenia grave (recuento plaquetario $10 \times 10^9/L$) y otro paciente (<1 %) presentó neutropenia grave (recuento de neutrófilos $0,5 \times 10^9/L$). En ambos pacientes, los recuentos celulares volvieron a la normalidad tras suspender el tratamiento con peginterferon beta-1a. Se observó una ligera disminución de los recuentos medios de eritrocitos en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a. La incidencia de una posible disminución clínicamente significativa en los recuentos de eritrocitos ($3,3 \times 10^{12}/L$) fue similar en los pacientes tratados con peginterferon beta-1a en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Reacciones de hipersensibilidad

Se reportaron eventos de hipersensibilidad en 16% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y en 14% de los pacientes que recibieron placebo. Menos del 1% de los pacientes tratados con peginterferon beta-1a experimentaron un evento serio de hipersensibilidad (por ejemplo, angioedema, urticaria) y se recuperaron rápidamente después del tratamiento con antihistamínicos y/o corticosteroides. Con la experiencia poscomercialización, se han reportado eventos serios de hipersensibilidad incluyendo casos de anafilaxia (Frecuencia desconocida) seguidos a la administración de peginterferon beta-1a.

Depresión e ideación suicida

La incidencia general de eventos adversos relacionados con la depresión e ideación suicida fue de 8% tanto para peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada 2 semanas y grupos con placebo. La incidencia de eventos serios relacionados con la depresión e ideas suicidas fueron similares y bajos (<1%) tanto en pacientes tratados con peginterferon beta-1a de 125 microgramos cada dos semanas como en los tratados con placebo.

Crisis epilépticas

La incidencia de eventos de crisis epilépticas fue baja y comparable en los pacientes que recibieron peginterferon beta-1a (125 microgramos cada 2 semanas) y placebo (<1% en cada grupo).

Hipertensión arterial pulmonar

Se han reportado casos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) con productos que contienen interferón. Los eventos se reportaron en diferentes tiempos, incluyendo varios años después del inicio del tratamiento con interferón beta.

Vía de administración intramuscular

Un estudio abierto, cruzado que incluyó 136 sujetos para evaluar la bioequivalencia de dosis simples de 125 microgramos de peginterferon beta-1a administrado por vía subcutánea e inyección intramuscular en voluntarios sanos. El efecto adverso más frecuentemente reportado (con >10% de incidencia en cada brazo) durante ambos períodos de tratamiento fueron escalofríos (35,6% en IM frente a 26,96% en SC), dolor (22,0% en IM frente a 14,2% en SC), dolor en el sitio de inyección (11,4% en IM frente a 14,9% en SC), eritema en el sitio de inyección (2,3% en IM y 25,4% en SC) y dolor de cabeza (35,6% en IM frente a 41,0% en SC).

Reacciones en el sitio de inyección fueron reportadas con una frecuencia más baja en IM (14,4%) comparado con SC (32,1%).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se notificaron valores de proteína en orina anormales en 1/130 (0,8%) para el brazo SC y 4/131 (3,1%) en el grupo IM, sin ninguna reacción adversa asociada.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Reportar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto farmacéutico. Los médicos deben reportar cualquier reacción adversa sospechosa a la autoridad sanitaria correspondiente y a Farmacovigilancia BIIB Colombia, al correo electrónico fvgcolombia@biogen.com

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.5.3 LEVEMIR® 100 U/ML

Expediente : 19972118
Radicado : 20211169318
Fecha : 24/08/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:

Cada mL contiene 100 U de Insulina Detemir (equivalente a 14.2 mg).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Indicado para el tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños mayores de 1 año.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias especiales y precauciones para el uso

Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes.

Hiper glucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiper glucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiper glucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipoglucemia. En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en tratamientos basal-bolo) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina.

Los pacientes, cuyo control de glucémico en gran medida, p. Ej. Mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipoglucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis. Los pacientes transferidos a levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usada con sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de levemir®.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardíaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardíacos

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. Ej. Conducir un auto u operar maquinaria).

Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Embarazo

El tratamiento con levemir® se puede considerar durante el embarazo si el beneficio justifica los riesgos potenciales.

Un estudio clínico controlado y aleatorizado en mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1 comparó levemir® (n=152) con insulina nph (n=158), ambos en combinación con insulina asparta. Los resultados mostraron una eficacia similar entre insulina detemir e la

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



insulina nph, así como un perfil de seguridad global similar durante el embarazo, en los desenlaces del embarazo así como en el feto y el recién nacido.

Los datos posteriores a la comercialización de aproximadamente otros 300 desenlaces de mujeres embarazadas expuestas a levemir® no indicaron ninguna reacción adversa sobre el embarazo ni toxicidad o malformaciones fetal/neonatal para insulina detemir.

Los datos en animales no indican toxicidad reproductiva.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo. Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo

Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal.

Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto versión 20 allegado mediante radicado No. 20211169318
- Información para prescribir versión 20 allegado mediante radicado No. 20211169318

Nueva dosificación / grupo etario:

Cuando Levemir® es usado en combinación con medicamentos antidiabéticos orales o cuando se añade a agonistas del receptor de GLP-1, se recomienda utilizar Levemir una vez al día, inicialmente a dosis de 0.1–0.2 U/kg o de 10 U en pacientes adultos.

La inyección se puede administrar a cualquier hora del día, pero se debe administrar a la misma hora todos los días. La dosis de Levemir se debe ajustar basada en las necesidades del paciente.

Cuando se añade un agonista del receptor de GLP-1 a Levemir, se recomienda reducir la dosis de Levemir® en un 20% para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia. Posteriormente, la dosis se debe ajustar de manera individual.

Para los ajustes individuales de la dosis, se recomiendan las siguientes guías posológicas para adultos.

Guía posológica para adultos con diabetes tipo 2:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Valor medio de Auto-monitoreo de glucemia (AMGP*) antes del desayuno</i>	<i>Ajuste de dosis de Levemir®</i>
>10.0 mmol/l (180 mg/dl)	+8 U
9.1-10.0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+6 U
8.1-9.0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+4 U
7.1-8.0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+2 U
6.1-7.0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+2 U
4.1-6.0 mmol/l (73-108 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<i>Si existe una medición del (AMGP*)</i>	
3.1-4.0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2 U
<3.1 mmol/l (<56 mg/dl)	-4 U

*Auto Monitoreo de Glucosa Plasmática

Guía posológica sencilla de autoajuste para adultos con diabetes tipo 2:

Valor medio de Auto-Monitoreo de glucosa plasmática AMGP* antes del desayuno	Ajuste de dosis de Levemir®
>6.1 mmol/l (>110 mg/dl)	+3 U
4.4-6.1 mmol/l (80-110 mg/dl)	Sin modificaciones (objetivo)
<4.4 mmol/l (<80 mg/dl)	-3 U

*Auto-Monitoreo de Glucosa Plasmática

Cuando se utiliza Levemir como parte de un régimen de insulina bolo-basal, Levemir se debe administrar una o dos veces al día dependiendo de las necesidades del paciente. La dosis de Levemir se debe ajustar de manera individual.

Los pacientes que requieren dos dosis diarias para optimizar el control glucémico pueden administrarse la dosis nocturna en la noche o a la hora de dormir. El ajuste posológico puede ser necesario cuando los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta regular o padecen de enfermedades concomitantes

Poblaciones especiales

Al igual que con otros productos de insulina, es necesario intensificar el control de la glucosa sanguínea y ajustar individualmente la dosis de Levemir® en pacientes mayores y en pacientes con insuficiencia renal o hepática

Población pediátrica

Levemir® puede ser usado en adolescentes y niños de 1 año en adelante (consultar Datos clínicos de eficacia y seguridad). Cuando se cambia de una insulina basal a Levemir®, se debe considerar una reducción de la dosis de insulina basal y bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

La seguridad y la eficacia de Levemir® en niños menores de 1 año no se ha establecido. No se dispone de datos

Cambio desde otros productos de insulina

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La transferencia a Levemir® desde otros productos de insulina de acción intermedia o prolongada puede requerir un ajuste de la dosis y la hora de administración (consultar la sección Advertencias y precauciones de uso).

Al igual que con todos los productos de insulina, se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y en las primeras semanas después del cambio.

Es posible que se deba ajustar el tratamiento concomitante con otros antidiabéticos (dosis u hora de los antidiabéticos orales o insulina de acción rápida).

Método de administración

Levemir® es solo para administración subcutánea. Levemir® no se debe administrar por vía intravenosa, ya que esto puede producir hipoglucemia severa. Se debe igualmente evitar la administración intramuscular. Levemir® no es para ser usado en sistemas de infusión continua de insulina.

Levemir® se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, el muslo, la parte superior del brazo o la región deltoidea o glútea. Es necesario rotar el sitio de inyección dentro de una misma región para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (Consultar las secciones Eventos adversos y Advertencias especiales y precauciones para el uso). Al igual que con todos los productos de insulina, la duración de acción varía según la dosis, el lugar de la inyección, el flujo sanguíneo, la temperatura y el nivel de actividad física.

Levemir® FlexPen® es una pluma pre-llenada, diseñada para ser usada con las agujas desechables NovoFine® o NovoTwist® de una longitud de hasta 8 mm. FlexPen® administra 1–60 unidades en aumentos de 1 unidad. La pluma Levemir® FlexPen® esta codificado con un código de colores y se acompaña de un inserto en el empaque que detalla las instrucciones de uso.

Levemir® es un análogo de insulina basal soluble de acción prolongada (hasta 24 horas). A diferencia de otros productos de insulina, el tratamiento basal – bolo con Levemir® no se asocia con un aumento de peso.

En comparación con la insulina NPH (Protamina Neutra Hagedorn) y la insulina glargina, el tratamiento con Levemir® se asoció con un menor aumento de peso.

El menor riesgo de hipoglucemia nocturna, en comparación con insulina NPH, permite un ajuste mas intenso hacia niveles deseados de glucemia para el tratamiento basal-bolo. El riesgo reducido de hipoglucemia nocturna leve, en comparación con insulina NPH, permite un ajuste más intenso hacia niveles deseados de glucemia para sujetos en tratamiento combinado de insulinas con Antidiabéticos Orales (ADO).

Levemir® proporciona un mejor control glucémico medido a través de GPA (Glucosa Plasmática en Ayunas), en comparación con el tratamiento con insulina NPH.

Levemir® se puede utilizar solo como insulina basal o en combinación con bolos de insulina. Se puede utilizar igualmente en combinación con antidiabéticos orales o agonistas del receptor de GLP-1.

Nuevas precauciones y advertencias:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Antes de viajar a diferentes zonas horarias, el paciente debe consultar con su médico, ya que esto implicaría la administración de la insulina y la ingesta de comidas a horas diferentes.

Hiperglucemia

Una dosis inadecuada o la suspensión del tratamiento, en especial en la diabetes mellitus tipo 1, puede provocar hiperglucemia y cetoacidosis diabética. Usualmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de la boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En la diabetes mellitus tipo 1, los episodios hiperglucémicos no tratados pueden dar lugar a cetoacidosis, la cual es potencialmente mortal.

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico extenuante no planeado pueden provocar hipoglucemia.

En niños, se debe tener cuidado para ajustar las dosis de insulina (especialmente en tratamientos basal -basal) con la ingesta de comida y las actividades físicas para minimizar el riesgo de presentar hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con los requerimientos de insulina (consultar secciones Reacciones adversas y Sobredosis).

Los pacientes, cuyo control de glucémico en gran medida, p. ej. mediante un tratamiento intensificado de insulina, pueden experimentar un cambio en sus síntomas de advertencia habituales de hipoglucemia y se debe manejar en consecuencia. Los síntomas de advertencia habituales pueden desaparecer en pacientes con diabetes prolongada.

Las enfermedades concomitantes, particularmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales y hepáticas o aquellas que afectan la glándula suprarrenal, la hipófisis o la glándula tiroidea pueden provocar cambios en la dosis de insulina.

Cambio desde otras insulinas

La transferencia de un paciente a otro tipo o marca de insulina se debe realizar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en concentración, marca (fabricante), tipo, origen (insulina humana, análogo de insulina) o método de fabricación pueden generar la necesidad de un cambio en la dosis.

Los pacientes transferidos a Levemir® desde otro tipo de insulina pueden requerir un cambio en la dosis, en comparación con las dosis usadas con sus insulinas habituales. En caso de que sea necesario un ajuste, este se puede realizar en la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Reacciones en el sitio de inyección

Como con cualquier terapia de insulina, las reacciones en el sitio de inyección pueden presentarse e incluir dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, moretones, hinchazón y rasquiña. La rotación continua del sitio de inyección dentro de un área determinada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. Las reacciones usualmente se resuelven en pocos días o pocas semanas. En raras ocasiones, las reacciones en el sitio de inyección pueden requerir la discontinuación de Levemir®.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca congestiva cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva. Esto se debe tomar en cuenta cuando se considere la combinación de tiazolidinedionas e insulina. En caso de usar esta combinación, los pacientes deben ser observados en busca de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva, aumento de peso y edema. Las tiazolidinedionas se deben suspender en caso de que se produzca cualquier deterioro en los síntomas cardiacos

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar maquinaria

La capacidad del paciente de concentrarse o reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un auto u operar maquinaria). Los pacientes deben ser advertidos de tomar precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre signos de advertencia de hipoglucemia o con frecuentes episodios de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias

Embarazo

El uso de Levemir® en mujeres embarazadas con diabetes se ha investigado en un ensayo clínico y en un estudio prospectivo no intervencional, posterior a la autorización, de seguridad (consulte la sección Datos clínicos de eficacia y seguridad). Además, una gran cantidad de datos de post-comercialización en mujeres embarazadas (más de 4500 desenlaces de embarazos) no indica malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal de Levemir®. El tratamiento con Levemir® se puede considerar durante el embarazo si es clínicamente necesario.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo del embarazo y al momento de contemplar un embarazo.

Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y el tercer trimestre. Normalmente después del parto, los requerimientos de insulina regresan rápidamente a los valores previos al embarazo

Lactancia

Se desconoce si la insulina detemir se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos de la insulina detemir ingerida sobre el recién nacido/lactante, pues la insulina detemir, al ser un péptido, se descompone en aminoácidos en el tracto gastrointestinal. Las mujeres en periodo de lactancia pueden requerir ajustes en la dosis de insulina

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Prevención de confusiones accidentales /errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Levemir® y otros productos de insulina.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se conocen que ciertos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina del paciente: Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, Inhibidores de la Monoamina Oxidasa (IMAO), β -bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente: Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los agentes β -bloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina

Sobredosis

No se puede determinar una sobredosis específica de insulina; sin embargo, es posible que se produzca una hipoglucemia en etapas secuenciales si se administran dosis demasiado altas en relación con los requerimientos del paciente:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar mediante la administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente, se recomienda al paciente diabético llevar siempre consigo productos que contengan azúcar.
- Los episodios hipoglucémicos graves, en los que el paciente pierde la conciencia, se pueden tratar con glucagón (0.5 o 1 mg) administrado por vía intramuscular o subcutánea por una persona entrenada, o con glucosa administrada por vía intravenosa por un profesional de la salud. La glucosa se debe administrar por vía intravenosa si el paciente no responde al glucagón en los siguientes 10 o 15 minutos tras su administración. Una vez recobrado el conocimiento, se recomienda la administración oral de carbohidratos para prevenir una recaída.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas observadas en pacientes en tratamiento con Levemir® se deben principalmente al efecto farmacológico de la insulina. Se estima que en general un 12 % de los pacientes tratados experimentan reacciones adversas.

La reacción adversa que más se notificó durante el tratamiento fue la hipoglucemia, favor consultar la sección c abajo. A partir de las investigaciones clínicas, se sabe que la hipoglucemia severa, definida como la necesidad de asistencia de terceros, se produce en aproximadamente un 6% de los pacientes tratados con Levemir.

Las reacciones en el lugar de la inyección se observan con mayor frecuencia durante el tratamiento con Levemir® que con los productos de insulina humana. Estas reacciones incluyen dolor, enrojecimiento, urticaria, inflamación, hematomas, hinchazón y prurito en el lugar de la inyección. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección son leves y

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



de naturaleza transitoria, es decir, usualmente desaparecen al continuar el tratamiento a los pocos días o semanas.

Al inicio del tratamiento con insulina, se pueden producir anomalías en la refracción y edema; estas reacciones a menudo son de naturaleza transitoria. Una mejora rápida en el control de la glucemia se puede asociar con una neuropatía dolorosa aguda, la cual normalmente puede ser reversible. La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora súbita en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un buen control glucémico mejorado a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas presentadas a continuación se basan en los datos de estudios clínicos y se clasifican según la frecuencia de MedDRA y por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuente (>1/10); frecuente (>1/100 a <1/10); poco frecuente (>1/1,000 a <1/100); rara (>1/10,000 a <1/1,000); muy rara (<1/10,000), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune	Poco frecuente - Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido, erupciones cutáneas*
	Muy rara - Reacciones anafilácticas*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes - Hipoglucemia*
Trastornos del sistema nervioso	Rara - Neuropatía periférica (neuropatía dolorosa)
Trastornos oculares	Poco frecuente - Trastornos de la refracción
	Poco frecuente - Retinopatía diabética
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente - Lipodistrofia*
Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación	Frecuente - Reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente - Edema

* Consultar sección c

Las reacciones adversas enumeradas a continuación se basan en datos de fuentes post-comercialización y se clasifican de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas del MedDRA

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	De frecuencia desconocida: amiloidosis cutánea*
---	---

*Consultar la sección c

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido, erupciones cutáneas*

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las reacciones alérgicas, reacciones potencialmente alérgicas, urticaria, sarpullido y erupciones cutáneas son poco frecuentes cuando Levemir® se administra en un tratamiento basal-bolo. Sin embargo, cuando se utiliza en combinación con antidiabéticos orales, tres estudios clínicos han demostrado que estas se producen de manera frecuente (se ha observado un 2.2% de reacciones alérgicas y reacciones potencialmente alérgicas).

Reacciones anafilácticas

Las reacciones de hipersensibilidad generalizada (incluidos sarpullido generalizado, prurito, sudor, molestias gastrointestinales, edema angioneurótico, dificultades para respirar, palpitations y reducción en la presión arterial) son muy raras pero pueden ser potencialmente mortales.

Hipoglucemia

La reacción adversa más frecuentemente notificada es la hipoglucemia. Se puede producir si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida de la conciencia o convulsiones que pueden resultar en deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia a menudo aparecen de manera repentina. Estos pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblores, ansiedad, fatiga inusual o debilidad, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, hambre excesiva, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitations.

Transtornos de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea se puede producir en el lugar de la inyección y retrasar la absorción local de la insulina. La rotación continua del lugar de la inyección en un área específica puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. (Consultar la sección Advertencias especiales y precauciones para el uso)

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.5.4 TRUMENBA®

Expediente : 20114308
Radicado : 20211174541
Fecha : 30/08/2021
Interesado : Pfizer S.A.S.
Composición:

Cada jeringa prellenada de 0,5ml (1 dosis) contiene:
MnB rLP2086 subfamilia A 60 µg
MnB rLP2086 subfamilia B 60 µg

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trumenba está indicado para individuos de 10 años de edad o mayores para la inmunización activa para prevenir la enfermedad meningocócica invasiva causada por neisseria meningitidis del serogrupo b.

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- reacción alérgica severa (p. Ej., anafilaxia) después de cualquier dosis previa de trumenba o a cualquier componente de esta vacuna.

Precauciones y advertencias:

Al igual que con todas las vacunas inyectables, la supervisión y el tratamiento médico adecuados siempre deben estar fácilmente disponibles en caso de que ocurra un evento anafiláctico poco frecuente luego de la administración de la vacuna. No inyecte por vía intravenosa, intradérmica o subcutánea.

Al igual que con cualquier vacuna intramuscular, trumenba se debe administrar con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, o a aquellos que reciban tratamiento anticoagulante, a menos que el posible beneficio supere indudablemente el riesgo de administración.

Las personas inmunocomprometidas, incluidos los individuos que reciben tratamiento con inmunosupresores, pueden manifestar una menor respuesta inmunitaria a trumenba.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Inserto basados en CDSv8.0 del 27 de Agosto del 2020 allegado mediante radicado No. 20211174541
- Información para prescribir basados en CDSv8.0 del 27 de Agosto del 2020 allegado mediante radicado No. 20211174541

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Cronograma de dos dosis: administrar 0,5 mL al mes 0 y la segunda 6 meses después.

Cronograma de tres dosis: administrar 2 dosis de 0,5 mL cada una con al menos 1 mes de diferencia, seguidas por una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis.

Población Pediátrica

No se estableció la seguridad ni la eficacia de TRUMENBA en niños menores de 10 años de edad.

Ancianos

No se estudió TRUMENBA en ancianos mayores de 65 años de edad.

Método de Administración

Solamente para inyección intramuscular. El lugar de preferencia para la inyección es el músculo deltoides en la parte superior del brazo.

Se deben utilizar jeringas y lugares de inyección diferentes si se administra más de una vacuna al mismo tiempo.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.5.5 TRESIBA ® 100 UNIDADES / ML

Expediente : 20059262
Radicado : 20211189803
Fecha : 20/09/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Composición:
Cada mL contiene 100 U de Insulina Degludec

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Tratamiento de la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 1 año de edad.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Advertencias y precauciones: advertencias y precauciones especiales de uso hipoglucemia. la omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede llevar a hipoglucemia. se puede presentar hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación con la necesidad de insulina. los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. Por la intensificación de la terapia insulínica) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y la fiebre, normalmente aumentan los requerimientos de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes en los riñones, enfermedades hepáticas o que afecten la glándula adrenal, pituitaria o tiroideas pueden necesitar cambios en la dosis de insulina. al igual que con otros productos de insulina basal, el efecto prolongado de tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. hiperglucemia. se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia severa. una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en los pacientes que necesitan insulina puede llevar a hiperglucemias y especialmente las infecciones pueden conducir a hiperglucemia, causando por lo tanto un aumento en los requerimientos de insulina. normalmente, los primeros síntomas de hiperglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Incluyen sed, aumento en la frecuencia de la orina, náusea, vómito, somnolencia, resequedad y enrojecimiento de la piel, resequedad de la boca, y pérdida del apetito, al igual que olor a acetona en la boca. En la diabetes mellitus tipo 1, los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente conducen a cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente fatal. cambio desde otros productos medicinales de insulina. el cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina debe ser hecho bajo supervisión médica y puede resultar en la necesidad de un cambio en la dosis. combinación de tiazolidinedionas y productos medicinales de insulina. se han informado casos de insuficiencia cardíaca al usar tiazolidinedionas combinadas con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Es necesario recordar esto si se está considerando tratamiento combinando de tiazolidinedionas y tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardíaca, ganancia de peso y edema. Se debe descontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos. trastorno ocular. la intensificación de la terapia insulínica con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética. prevención de errores médicos. se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar mezclas accidentales entre las dos concentraciones de tresiba® al igual que de otros productos de insulina. Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma pre-llenada. Por lo tanto, el requisito para que los pacientes se auto-inyecten es que puedan leer el contador de dosis de la pluma prellenada. Se debe instruir a los pacientes invidentes o con una visión deteriorada para que busquen siempre ayuda/asistencia de otra persona que tenga buena visión y que esté entrenada en el uso del dispositivo de insulina. anticuerpos contra la insulina. la administración de insulina puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina. En raras ocasiones, la presencia de tales anticuerpos contra la insulina puede requerir de un ajuste de la dosis de insulina para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia. Fertilidad, embarazo y lactancia embarazo. no existe experiencia clínica sobre el uso de tresiba® en mujeres embarazadas. los estudios en reproducción animal no han revelado ninguna diferencia entre insulina degludec y la insulina humana en relación con la embriotoxicidad y la teratogenicidad. en general, se recomienda el control intensificado de la glucosa en sangre y el monitoreo de las mujeres embarazadas con diabetes a lo largo de todo el embarazo y al considerar el embarazo. Los requerimientos de insulina normalmente disminuyen en el primer trimestre y aumentan gradualmente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina normalmente vuelven a los valores previos al embarazo. lactancia. no existe experiencia clínica con tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec fue excretada en la leche; la concentración en la leche fue menor que la del plasma. se desconoce si la insulina degludec se excreta en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en el neonato/bebé amamantado. fertilidad. los estudios de reproducción animal con insulina degludec no han revelado ningún efecto adverso sobre la fertilidad. efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. la capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar puede verse deteriorada como resultado de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las cuales estas habilidades son de especial importancia (p.ej. Al conducir un vehículo o manejar maquinaria). los pacientes deben ser advertidos para que tomen precauciones a fin de evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos que tienen poca o ninguna conciencia sobre los signos de advertencia de hipoglucemia o que tienen periodos frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir bajo estas circunstancias dosificación y grupo etario: posología: tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, de preferencia a la misma hora todos los días. la potencia de los análogos de la insulina, incluyendo insulina degludec, se expresa en unidades (u). Una (1) unidad (u) de insulina degludec corresponde a una unidad internacional (iu) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina o 1 unidad de insulina detemir. Fertilidad, embarazo y lactancia.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto basado en CCDS v14 allegado mediante radicado No. 20211189803
- Información para prescribir basado en CCDS v14 allegado mediante radicado No. 20211189803

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nueva dosificación / grupo etario:

Tresiba® es una insulina basal de acción ultra-larga para administración subcutánea una vez al día en cualquier momento del día, preferiblemente a la misma hora todos los días.

La potencia de los análogos de insulina, incluyendo la insulina degludec, se expresa en unidades (U). Una (1) unidad (U) de insulina degludec corresponde a 1 unidad internacional (UI) de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina (100 unidades/ml) o 1 unidad de insulina detemir.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, Tresiba® se puede administrar sola o en combinación con cualquier medicamento antidiabético oral, agonistas de los receptores de GLP-1 y bolos de insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

En la diabetes mellitus tipo 1, Tresiba® se debe combinar con insulina de corta/rápida acción para cubrir los requerimientos de insulina durante las comidas.

Tresiba® se debe dosificar de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico ajustando la dosis con base en el nivel de glucosa plasmática en ayunas.

Como ocurre con todos los productos de insulina, podría ser necesario el ajuste de la dosis si los pacientes realizan mayor actividad física, cambian su dieta habitual o padecen de enfermedades concomitantes.

Tresiba® 100 unidades/ml y Tresiba® 200 unidades/ml, solución para inyección en pluma prellenada.

Tresiba® está disponible en dos concentraciones. En ambas, la dosis necesaria se selecciona en unidades, sin embargo, los incrementos de la dosis, difieren entre las dos concentraciones de Tresiba®.

- Con Tresiba® 100 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 1-80 unidades por inyección, en incrementos de 1 unidad.
- Con Tresiba® 200 unidades/ml, se puede administrar una dosis de 2-160 unidades por inyección, en incrementos de 2 unidades. La dosis se proporciona en la mitad del volumen de los productos de insulina basal de 100 unidades/ml.

El contador de dosis muestra el número de unidades sin importar la concentración, y no se debe realizar ningún tipo de conversión de la dosis cuando se cambia un paciente a una nueva concentración.

Flexibilidad en la hora de administración

En ocasiones cuando no es posible la administración a la misma hora del día, Tresiba® permite flexibilidad en el horario de la administración de la insulina (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Se debe asegurar que transcurran al menos 8 horas entre las inyecciones. No existe experiencia clínica respecto a la flexibilidad en el horario de administración de Tresiba en niños y adolescentes.

Para los pacientes que olvidan administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto se den cuenta de ello, se la administren y a continuación reanuden su programa de dosis habitual una vez al día.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La dosis diaria inicial recomendada es de 10 unidades seguidas de ajustes individuales en la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Tresiba® se debe administrar una vez al día en combinación con otra insulina de acción rápida durante las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Transferencia desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante la transferencia y en las semanas posteriores al cambio. Podría ser necesario el ajuste de las dosis y la hora de administración de la insulina de corta o rápida acción u otros tratamientos antidiabéticos concomitantes.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En pacientes con diabetes tipo 2 que están recibiendo un tratamiento una vez al día con insulina basal, bolo-basal, premezclas o mezclada por el paciente, el cambio de la insulina basal a Tresiba® puede realizarse unidad a unidad basándose en la dosis previa de insulina basal seguido por un ajuste individual de la dosis

Se debe considerar la reducción del 20% en base a la dosis previa de insulina basal, seguida de ajustes individuales de la dosis cuando:

- se cambia a Tresiba® desde insulina basal dos veces al día.
- se cambia a Tresiba® desde insulina glargina (300 unidades/ml).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En pacientes con diabetes tipo 1, se debe considerar la reducción de la dosis del 20% en base a la dosis de insulina basal previa, o al componente basal del régimen de infusión subcutánea continua de insulina, con posteriores ajustes de la dosis de manera individual en función de la respuesta glucémica.

Uso de Tresiba® en combinación con agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Cuando se adiciona Tresiba® a agonistas del receptor de GLP-1, la dosis inicial diaria recomendada es de 10 unidades, seguida de ajustes individuales de la dosis.

Cuando se adicionan agonistas del receptor de GLP-1 a Tresiba®, se recomienda reducir la dosis de Tresiba® en 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Posteriormente, se debe ajustar la dosis.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años)

Tresiba® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Se debe intensificar el control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual (ver Datos de farmacocinética). Insuficiencia renal y hepática Tresiba® se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Se debe intensificar control glucémico y ajustar la dosis de insulina de manera individual (ver Datos de farmacocinética).

Población pediátrica:

Tresiba® se puede utilizar en adolescentes y niños mayores de 1 año de edad (ver Datos clínicos de eficacia y de seguridad). Cuando se cambia de insulina basal a Tresiba®, se deberá considerar la reducción de la dosis de insulina basal y de bolo de insulina de manera individual para minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver Reacciones adversas).

Método de administración

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tresiba® debe administrarse únicamente por vía subcutánea.

Tresiba® no debe administrarse vía intravenosa, ya que puede producir hipoglucemia severa.

Tresiba® no debe administrarse vía intramuscular, ya que puede cambiar la absorción.

Tresiba® no debe utilizarse en bombas de infusión de insulina.

Tresiba® se administra vía subcutánea mediante inyección en el muslo, en la parte superior del brazo o en la pared abdominal. Es necesario rotar el sitio de inyección dentro de una misma área para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea. (Consulte las secciones Reacciones Adversas y Precauciones y advertencias).

Tresiba® viene en una pluma prellenada (FlexTouch®), diseñada para utilización con las agujas de inyección NovoFine® o NovoTwist®.

Tresiba® FlexTouch® 100 unidades/ml permite administrar 1–80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Nuevas precauciones y advertencias:

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden provocar hipoglucemia.

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada en relación con el requerimiento de insulina (ver secciones Reacciones adversas, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción y Sobredosis).

En niños, se debe hacer todo lo posible para que las dosis de insulina (especialmente en tratamientos bolo-basal) coincidan con el consumo de alimentos y la actividad física para minimizar el riesgo de hipoglucemia.

Los pacientes, cuyo control glucémico mejora significativamente (p. ej. mediante la intensificación de la terapia con insulina) pueden experimentar cambios en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, aumentan usualmente el requerimiento de insulina del paciente. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, podrían requerir un cambio en la dosis de insulina.

Como ocurre con otras insulinas basales, el efecto prolongado de Tresiba® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia

Se recomienda la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia grave.

Una dosis inadecuada y/o la suspensión del tratamiento en pacientes que requieren insulina, pueden provocar hiper glucemia y, potencialmente, cetoacidosis diabética. Asimismo, las enfermedades concomitantes, en especial las infecciones, pueden provocar hiper glucemia y, por consiguiente, aumentar el requerimiento de insulina.

Usualmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se manifiestan de manera gradual, a lo largo de un periodo de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómito, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida del apetito y aliento con olor a acetona. En diabetes mellitus tipo 1, los acontecimientos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiperglucémicos no tratados pueden eventualmente dar lugar a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente mortal.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina se debe llevar a cabo bajo supervisión médica y puede requerir cambio en la dosis.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

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

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas.

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando se han administrado tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Esto se debe tener en cuenta cuando se considere un tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Tresiba®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados para identificar signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se debe discontinuar el uso de tiazolidinedionas si se presenta empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular

La intensificación del tratamiento con insulina con una mejora abrupta en el control glucémico se puede asociar con un empeoramiento temporal de retinopatía diabética, mientras que una mejoría en el control glucémico a largo plazo disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Prevención de errores de medicación

Se debe recomendar a los pacientes verificar siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales con las dos concentraciones de Tresiba® y con otras insulinas.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma. Por tanto, para que puedan inyectarse es imprescindible que sean capaces de leer el contador de la pluma. Se debe recomendar a los pacientes invidentes o con visión reducida que siempre deben solicitar ayuda a otra persona sin problemas de visión y capacitada para utilizar el dispositivo de insulina.

Anticuerpos de insulina

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Algunos medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden disminuir los requerimientos de insulina del paciente:
Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina del paciente:
Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueadores pueden ocultar los síntomas de hipoglucemia.
La octreotida/lanreotida puede aumentar o disminuir el requerimiento de insulina.
El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucémico de la insulina.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existe experiencia clínica sobre el uso de Tresiba® en mujeres embarazadas.
Los estudios sobre reproducción animal no revelaron diferencias de embriotoxicidad o teratogenicidad entre insulina degludec e insulina humana.

En general, se recomienda intensificar el control glucémico y la monitorización de las mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando planean quedar embarazadas.

Usualmente, los requerimientos de insulina disminuyen durante el primer trimestre y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, a menudo los requerimientos de insulina retornan rápidamente a los valores previos al embarazo.

Lactancia

No existe experiencia clínica con Tresiba® durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec se distribuyó en la leche; la concentración en la leche fue más baja que en el plasma.

Se desconoce si la insulina degludec se distribuye en la leche materna. No se anticipan efectos metabólicos en los neonatos/niños lactantes.

Fertilidad

Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para operar máquinas

La capacidad del paciente de concentrarse o de reaccionar se puede ver afectada como consecuencia de la hipoglucemia. Esto puede constituir un riesgo en situaciones en las que estas capacidades son importantes (p. ej. conducir un vehículo u operar maquinaria).

Se debe advertir a los pacientes para que extremen las precauciones para evitar hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en pacientes con poco o ninguna capacidad para percibir los signos de advertencia de hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Es necesario considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Nuevas reacciones adversas:

Las RAMs listadas en esta sección son consideradas como esperadas para el medicamento.

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa reportada con mayor frecuencia durante el tratamiento (ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas").

RAM en estudios clínicos

Las reacciones adversas presentadas a continuación están basadas en los datos de estudios clínicos y se clasifican de acuerdo con MedDRA de clasificación por órganos y sistemas.

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	0,05%
	Urticaria	0,05%
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	93,0% a 99,4% en pacientes con diabetes tipo 1 17,3% a 81,9% en pacientes con diabetes tipo 2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Lipodistrofia	0,2%
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección	2,4%
	Edema periférico	0,4%

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación se basan en los datos fuente posteriores a la comercialización, y se clasifican de acuerdo con la clase de órganos, aparatos y sistemas del MedDRA.

Clasificación por órgano, aparato o sistema	Término preferente	Frecuencia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Amiloidosis cutánea	Desconocida

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmunológico

Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida del paciente.



Con Tresiba®, raramente se reportaron casos de hipersensibilidad (manifestada con inflamación de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria.

Hipoglucemia

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado elevada con respecto al requerimiento de insulina. La hipoglucemia grave puede provocar pérdida del conocimiento y/o convulsiones que pueden causar el deterioro temporal o permanente de la función cerebral o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de manera repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náuseas y palpitaciones.

Transtorno de la piel y del tejido subcutáneo

La lipodistrofia (incluidas la lipohipertrofia y la lipoatrofia) y amiloidosis cutánea se pueden producir en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del sitio de inyección en un área indicada puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones. (Consulte la sección de precauciones y advertencias)

Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el lugar de inyección (incluidos hematomas, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, decoloración, prurito, calor y abultamiento en el sitio de inyección) se presentaron en pacientes tratados con Tresiba®. Estas reacciones son habitualmente leves y transitorias y, normalmente desaparecen a lo largo de un tratamiento continuo.

Población pediátrica

Se ha administrado Tresiba® a niños y adolescentes menores de 18 años para investigar las propiedades farmacocinéticas (ver sección Datos de farmacocinética). Se ha demostrado la eficacia y seguridad en un estudio a largo plazo con niños de 1 a menos de 18 años de edad. La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en la población pediátrica no muestran diferencias con respecto a la experiencia con la población diabética general (ver sección Datos clínicos de eficacia y de seguridad).

Otras poblaciones especiales

Con base en los resultados de los estudios clínicos, la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas observadas en los pacientes de edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.5.6. XULTOPHY® SOLUCION PARA INYECCIÓN

Expediente : 20090556
Radicado : 20211215847
Fecha : 14/10/2021
Interesado : Novo Nordisk Colombia S.A.S

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada ml de solución contiene 100 UI de Insulina Degludec y 3.6 mg de Liraglutida

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Xultophy® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2, para lograr el control glucémico en combinación con medicamentos hipoglucemiantes orales.

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones: hipersensibilidad a uno o los dos principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

No se debe utilizar xultophy en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia:

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Combinado con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes de riñón o hígado y las enfermedades que afectan las glándulas adrenal, pituitaria o tiroideas pueden requerir cambios en la dosis de xultophy®. Los pacientes cuyo control de glucosa en sangre mejora sustancialmente (p.ej. Por una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia.

Hiper glucemia:

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiper glucemia y potencialmente, coma hiperosmolar. En caso de la interrupción de xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiper glucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiper glucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequead, enrojecimiento de la piel, resequead en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiper glucemia severa. Los eventos hiper glucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Combinación de tiazolidinedionas y productos insulínicos medicinales:

Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas con productos insulínicos medicinales, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastorno ocular:

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos:

La administración de xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra la insulina degludec y/o liraglutida. En raros casos, la presencia de tales anticuerpos puede requerir un ajuste de la dosis de xultophy® para corregir la tendencia a hiperglucemia o hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollan anticuerpos específicos contra la insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra la liraglutida después del tratamiento con xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de xultophy®.

Pancreatitis aguda:

El uso de agonistas del receptor de glp-1 ha sido asociado con el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda. Para liraglutida, un componente de xultophy®, se ha reportado pancreatitis aguda durante los estudios clínicos y el uso comercial. Se debe informar a los pacientes sobre los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. En caso de sospecha de pancreatitis, se debe suspender xultophy®; si se confirma pancreatitis aguda, no se debe reanudar xultophy®. Se debe tener precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Eventos tiroideos adversos:

Se ha reportado eventos adversos tiroideos, incluyendo aumento de la calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea en los estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®, en particular en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente; por lo tanto, xultophy® debe ser utilizada con precaución en estos pacientes.

Enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética:

No existe experiencia con xultophy® en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria y gastroparesia diabética. Por lo tanto no se recomienda xultophy® en estos pacientes.

Deshidratación:

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de glp-1, incluyendo liraglutida, un componente de xultophy®. Los pacientes tratados con xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los efectos gastrointestinales secundarios y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de los errores de medicación:

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Poblaciones no estudiadas:

No se ha estudiado la transferencia a xultophy® desde dosis de insulina basal >40 unidades.

No se ha estudiado la transferencia desde los agonistas del receptor de glp-1 receptor. No se ha estudiado xultophy® en combinación con inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (dpp-4), glinidas o insulina prandial. Existe una limitada experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase i-ii de la asociación cardíaca de new york (nyha); por lo tanto xultophy® debe ser utilizado con precaución. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase iii-iv de la nyha y por lo tanto xultophy® no se recomienda en stos pacientes.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto basado en CCDS v15 allegado mediante radicado No. 20211215847
- Información para prescribir basado en CCDS v15 allegado mediante radicado No. 20211215847

Nueva dosificación / grupo etario:

Xultophy® se aplica una vez al día mediante administración subcutánea. Xultophy® puede ser administrado a cualquier hora del día, preferiblemente a la misma hora del día. Xultophy® debe ser dosificado de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante un ajuste de la dosis basado en la glucosa plasmática en ayunas.

Al igual que con todos productos de insulina es posible que se necesiten ajustes de la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o durante enfermedades concomitantes.

Xultophy® se administra en forma de unidades de dosis. Una unidad de dosis contiene 1 unidad de insulina degludec y 0.036 mg de liraglutida. La pluma pre-llenada puede suministrar desde 1 hasta 50 unidades de dosis en una inyección en aumentos de una unidad de dosis. La máxima dosis diaria de Xultophy® es 50 unidades de dosis (50 unidades de insulina degludec y 1.8 mg de liraglutida). El contador de la dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

Adición a medicamentos hipoglucemiantes orales

La dosis inicial recomendada de Xultophy® es 10 unidades de dosis (10 unidades de insulina degludec y 0.36 mg de liraglutida).

Xultophy® puede añadirse a un tratamiento existente con antidiabéticos orales. Cuando se añade Xultophy® a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar una disminución en la dosis de sulfonilurea (vea la información de hipoglucemia en la sección de Advertencias y precauciones especiales de uso).

Cambio desde un agonista del receptor GLP-1

Se debe suspender el tratamiento con agonistas del receptor GLP-1 antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®. La dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) al cambiar desde un

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



agonista del receptor GLP-1. No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Si se cambia desde un agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada (p. ej. administración de una vez por semana) se debe tomar en consideración la acción prolongada. El tratamiento con Xultophy® debe iniciarse en el momento en el que la siguiente dosis del agonista del receptor GLP-1 de acción prolongada se hubiese administrado. Se recomienda un estricto control de la glucosa durante el cambio y en las semanas posteriores.

Transferencia desde cualquier insulina

Antes de iniciar el tratamiento con Xultophy®, se debe interrumpir el tratamiento con insulina. Al realizar una transferencia desde una terapia con insulina, la dosis inicial recomendada de Xultophy® es de 16 unidades de dosis (16 unidades de insulina degludec y 0.6 mg de liraglutida) (ver Eficacia clínica y seguridad y Advertencias y precauciones especiales de uso). No se debe exceder la dosis inicial recomendada. Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después de este.

Método de administración

Xultophy® se debe administrar únicamente por vía subcutánea. Xultophy® no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Xultophy® se administra por vía subcutánea mediante una inyección en el muslo, en la parte superior del brazo o en el abdomen. Siempre se debe rotar el sitio de inyección dentro de una misma región con el fin de reducir el riesgo de presentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver Secciones Reacciones adversas y Precauciones y Advertencias). Para mayor información sobre la administración, ver Precauciones especiales para la disposición y otros manejos.

Omisión de dosis

Para los pacientes que olviden administrarse una dosis es aconsejable que, tan pronto como se den cuenta de ello, se la administre y, a continuación, reanuden su esquema de dosificación habitual de una vez al día.

Siempre se debe asegurar un mínimo de 8 horas entre inyecciones. Esto también aplica cuando no es posible la administración a la misma hora del día.

Población pediátrica

Xultophy® no está recomendado para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se han llevado a cabo estudios con Xultophy® en pacientes menores de 18 años de edad.

Otras poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad):

Xultophy® se puede utilizar en pacientes de edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Cuando Xultophy® se utiliza en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, se debe intensificar el monitoreo de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual. Xultophy® no puede ser recomendado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (vea Propiedades farmacocinéticas).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes con insuficiencia hepática

Cuando se usa Xultophy® en pacientes con insuficiencia hepática, se debe intensificar el control de la glucosa y se debe ajustar la dosis de manera individual.

Nuevas precauciones y advertencias:

Xultophy® no debe ser utilizado en pacientes con diabetes tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Hipoglucemia

Se puede presentar hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la requerida. La omisión de una comida o un ejercicio físico extenuante no planificado puede inducir hipoglucemia. Cuando Xultophy® se usa en combinación con sulfonilurea, el riesgo de hipoglucemia puede reducirse mediante una disminución en la dosis de sulfonilurea. Las enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afectan las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea pueden requerir un cambio en la dosis Xultophy®. Los pacientes cuyo control glucémico mejora sustancialmente (p.ej. por medio de una terapia intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de advertencia de hipoglucemia (vea Reacciones adversas) y se les debe advertir al respecto. Los síntomas habituales de advertencia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes prolongada. Al igual que todos los productos con un componente de insulina basal, el efecto prolongado de Xultophy® puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Xultophy® o cualquier insulina, no debe ser usado durante episodios de hipoglucemia.

Hiperoglucemia

Una dosis inadecuada y/o la interrupción del tratamiento antidiabético pueden inducir hiperoglucemia y potencialmente coma cetoacidótico. En caso de que se interrumpa el tratamiento con Xultophy®, asegúrese de seguir las instrucciones para el inicio de un tratamiento antidiabético alternativo. Adicionalmente, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden inducir hiperoglucemia y por lo tanto provocar un aumento en la necesidad de tratamiento antidiabético. Normalmente, los primeros síntomas de hiperoglucemia se desarrollan gradualmente durante un periodo de horas o días. Pueden incluir sed, aumento de la frecuencia de micción, náusea, vómito, somnolencia, resequead, enrojecimiento de la piel, resequead en la boca y pérdida de apetito al igual que olor a acetona en el aliento. Se debe considerar la administración de una insulina de acción rápida en situaciones de hiperoglucemia severa. Los eventos hiperglucémicos no tratados eventualmente inducen coma hiperosmolar/cetoacidosis diabética, las cuales son potencialmente fatales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Los pacientes deben ser instruidos en la realización de la rotación continua de la zona de la inyección para reducir el riesgo de desarrollar lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Existe un posible riesgo de retraso en la absorción de la insulina y empeoramiento del control glucémico después de aplicar inyecciones de insulina en las zonas que tienen estas reacciones. Se ha informado que un cambio repentino en la zona de la inyección a un área no afectada provocó hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucosa en sangre después de cambiar la zona de la inyección de un área afectada a un área no afectada, y se puede considerar ajustar la dosis de los medicamentos antidiabéticos.

Combinación de tiazolidinedionas e insulinas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han reportado casos de insuficiencia cardíaca cuando fueron utilizadas tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca.

Esto debe ser tenido en cuenta si se está considerando tratamiento combinado de tiazolidinedionas y Xultophy®. Si se utiliza esta combinación, los pacientes deben ser observados por signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema. Se deben suspender las tiazolidinedionas si se presenta deterioro de los síntomas cardíacos.

Trastornos Oculares

La intensificación de la terapia con insulina, un componente de Xultophy®, con una abrupta mejoría del control glucémico puede estar asociada a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que una mejoría a largo plazo del control glucémico disminuye el riesgo de progresión de la retinopatía diabética.

Formación de anticuerpos

La administración de Xultophy® puede causar la formación de anticuerpos contra insulina degludec y /o liraglutida. En raros casos, la presencia de dichos anticuerpos puede necesitar de un ajuste de la dosis de Xultophy® para corregir la tendencia a la hiperglucemia o a la hipoglucemia. Muy pocos pacientes desarrollaron anticuerpos específicos contra insulina degludec, anticuerpos con reactividad cruzada contra la insulina humana o anticuerpos contra liraglutida después del tratamiento con Xultophy®. La formación de anticuerpos no ha sido asociada con una disminución en la eficacia de Xultophy®.

Pancreatitis aguda

Se han observado casos de pancreatitis aguda con el uso de agonistas de los receptores de GLP-1. Deberá informarse a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe suspender la administración de Xultophy®; en caso de que se confirme la presencia de pancreatitis aguda, no se debe reiniciar el tratamiento con Xultophy®. En ausencia de otros signos y síntomas de pancreatitis aguda, la elevación en los niveles de enzimas pancreáticas por sí sola no es un factor predictivo de pancreatitis aguda (ver Reacciones Adversas).

Eventos adversos tiroideos

Se han registrado eventos adversos tiroideos, tales como bocio, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluida liraglutida y, en particular, en pacientes con enfermedad tiroidea preexistente. Por consiguiente, Xultophy® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

Riesgo de tumores de la célula C de la tiroides.

Liraglutida, uno de los componentes de Xultophy®, causó tumores de la célula C de la tiroides dependiendo de la dosis y duración del tratamiento en exposiciones clínicas relevantes en ambos géneros de ratas y ratones. Se desconoce si Liraglutida causa tumores de las células C de la tiroides, incluyendo el carcinoma medular de tiroides (MTC) en humanos. Ya que la relevancia en humanos no puede de ser descartada por los estudios clínicos y no clínicos, Xultophy® debe ser usado con precaución en estos pacientes.

Enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No existe experiencia con Xultophy® en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética. Por lo tanto, Xultophy® no se recomienda en estos pacientes.

Deshidratación

Se han reportado signos y síntomas de deshidratación, incluyendo insuficiencia renal y falla renal aguda, en estudios clínicos con agonistas del receptor de GLP-1, incluyendo liraglutida, un componente de Xultophy®.

Los pacientes tratados con Xultophy® deben ser advertidos de los riesgos potenciales de deshidratación en relación con los eventos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Prevención de errores medicación

Se debe instruir a los pacientes para que verifiquen siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección a fin de evitar mezclas accidentales entre Xultophy® y otros medicamentos inyectables para la diabetes

Poblaciones no estudiadas

No se ha estudiado el cambio a Xultophy® de dosis de insulina basal de <20 y >50 unidades.

No existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la New York Heart Association (NYHA), por lo que Xultophy® no está recomendado para estos pacientes.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

En el programa de desarrollo clínico, Xultophy® no mostró aumentar la incidencia de reacciones adversas específicas en comparación con los dos monocomponentes: insulina degludec y liraglutida.

Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia durante el tratamiento con Xultophy® fueron hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales (ver 'Descripción de reacciones adversas esperadas' a continuación).

Reacciones adversas al medicamento en los estudios clínicos

Lista tabulada de reacciones adversas

A continuación se indican las reacciones adversas asociadas a Xultophy®, según el sistema de clasificación de órgano y la frecuencia. Las categorías de la frecuencia se definieron como: Muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco comunes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muy raras ($< 1/10,000$) y desconocidas (no pueden ser estimadas con los datos disponibles).

Tabla 1 Reacciones adversas reportadas en estudios controlados fase 3

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema órganos y sistemas de MedDRA	Frecuencia	Reacción adversa al medicamento
Trastornos del sistema inmune	Poco común	Urticaria
	Poco común	Hipersensibilidad
	Desconocida	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Muy común	Hipoglucemia
	Común	Disminución del apetito
	Poco común	Deshidratación
Trastornos gastrointestinales	Común	Náusea, Diarrea, Vómito, Estreñimiento, Dispepsia, Gastritis, Dolor abdominal, Reflujo gastroesofágico, Distensión abdominal
	Poco común	Eructos, flatulencia
	Desconocida	Pancreatitis (incluyendo pancreatitis necrotizante)
Trastornos hepatobiliares	Poco común	Colelitiasis
	Poco común	Colecistitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Sarpullido
	Poco común	Prurito
	Rara	Lipodistrofia adquirida
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Reacciones en el sitio de inyección
	Poco común	Fatiga
	Desconocida	Edema periférico (inducido por insulina)
Investigación	Común	Aumento de lipasa
	Común	Aumento de amilasa
	Poco común	Aumento del ritmo cardíaco

Reacciones adversas al medicamento de fuentes de posteriores a la comercialización

Las reacciones adversas asociadas con Xultophy® enumeradas a continuación, se basan en datos de fuentes posteriores a la comercialización y se clasifican de acuerdo con la frecuencia y la clasificación por órganos, aparatos y sistemas.

Tabla 2 Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Clasificación por órganos, aparatos y sistemas del MedDRA	Frecuencia	Reacción Adversa Medicamentosa
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Desconocida	Amiloidosis cutánea

Descripción de las reacciones adversas esperadas

Hipoglucemia

Puede presentarse hipoglucemia si la dosis de Xultophy® es superior a la necesaria. Una hipoglucemia grave puede llevar a pérdida de la conciencia y/o convulsiones y puede resultar en un deterioro temporal o permanente de la función cerebral e incluso en la muerte.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los síntomas de la hipoglucemia normalmente se presentan de manera súbita. Pueden incluir sudor frío, piel pálida y fría, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, cefalea, náusea y palpitación.

Reacciones alérgicas

Con Xultophy® se registraron reacciones alérgicas (manifestadas con signos y síntomas como urticaria, erupción, prurito y/o inflamación en el rostro). Se registraron pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales como hipotensión, palpitaciones, disnea y edema durante el uso comercial de liraglutida.

Las reacciones anafilácticas son potencialmente mortales.

Reacciones adversas gastrointestinales

Eventos adversos gastrointestinales incluyendo náusea, diarrea, vómito, constipación, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, , reflujo gastroesofágico, distensión abdominal, eructos, flatulencia y disminución del apetito han sido reportados en pacientes tratados con Xultophy®. Estos eventos adversos gastrointestinales pueden ocurrir con mayor frecuencia al inicio de la terapia con Xultophy® y normalmente disminuyen dentro de los pocos días o semanas de tratamiento continuo.

Reacciones en el sitio de inyección

Se han reportado reacciones en el sitio de inyección (incluyendo hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, inflamación, decoloración, prurito, calor y masas en el sitio de inyección) en pacientes tratados con Xultophy®. Estas reacciones por lo general fueron leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede presentarse lipodistrofia (incluyendo lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el sitio de inyección y retrasar la absorción local de la insulina. Una continua rotación del sitio de inyección dentro del área de inyección indicada, puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones, ver sección de Advertencias y precauciones especiales de uso.

Aumento del ritmo cardíaco

Se ha observado un aumento del ritmo cardíaco desde el valor de referencia de hasta 2 a 3 pulsos más por minuto en los estudios clínicos con Xultophy®. En el estudio LEADER, no se observó ningún impacto clínico a largo plazo en el riesgo de eventos cardiovasculares con liraglutida (un componente de Xultophy®) causado por el aumento en la frecuencia cardíaca.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.5.7. VSIQQ® SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 20176806
Radicado : 20211196469
Fecha : 27/09/2021
Interesado : Novartis de Colombia S.A

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada mL contiene 120 mg de Brolicizumab

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Registro)

Brolicizumab está indicado para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) de tipo neovascular (exudativa).

Contraindicaciones: (Del Registro)

- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Infección ocular o periocular activa o presunta.
- Inflamación intraocular activa.

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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inserto version 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021-PSB/GLC-1237-s allegado mediante radicado No. 20211196469
- Información para prescribir version 2021-PSB/GLC-1236-e & 2021-PSB/GLC-1237-s allegado mediante radicado No. 20211196469

Nueva dosificación / grupo etario:

Posología

Vial de un solo uso para administración intravítrea exclusivamente. Cada vial debe utilizarse únicamente para el tratamiento de un solo ojo.

Vsiqq debe ser administrado por un médico cualificado.

Población destinataria general

La dosis recomendada de Vsiqq es de 6 mg (0,05 ml), administrados por inyección intravítrea cada 4 semanas (periodicidad mensual) en el caso de las tres primeras dosis. Posteriormente, Vsiqq se administra cada 12 semanas (periodicidad trimestral). El médico puede ajustar los intervalos de administración del tratamiento para adaptarlos a cada caso según la actividad de la enfermedad, que se evaluará mediante la agudeza visual y/o parámetros anatómicos. El intervalo de administración del tratamiento podría reducirse a cada 8 semanas (periodicidad bimestral); sin embargo, el intervalo entre dos dosis no debe ser inferior a 8 semanas (2 meses).

Poblaciones especiales

Disfunción renal

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes con disfunción hepática.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

No se han establecido la seguridad y la eficacia de Vsiqq en los pacientes pediátricos.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años)

No es necesario ajustar la pauta posológica en los pacientes mayores de 65 años.

Modo de administración

Como ocurre con todos los medicamentos para uso intravítreo, es preciso inspeccionar visualmente Vsiqq antes de administrarlo (véanse las Instrucciones de uso).

La inyección deberá administrarse en condiciones asépticas, que incluirán la desinfección quirúrgica de las manos y el uso de guantes estériles, un paño quirúrgico estéril y un separador palpebral estéril (o equivalente). Como medida de precaución, debe tenerse a mano un equipo estéril de paracentesis ocular. Antes de proceder a la inyección intravítrea han de evaluarse cuidadosamente los antecedentes médicos de reacciones de hipersensibilidad del paciente. La inyección irá precedida de la administración de una anestesia adecuada y de un microbicida tópico de amplio espectro para desinfectar la piel de la región periorcular, el párpado y la superficie ocular.

La información sobre la preparación de Vsiqq figura en las Instrucciones de uso.

La aguja hipodérmica debe introducirse en la cavidad vítrea por un punto situado entre 3,5 y 4,0 mm por detrás del limbo esclerocorneal, evitando el meridiano horizontal y dirigiéndola hacia el centro del globo ocular. A continuación, se inyecta lentamente un volumen de 0,05 ml.

Cada vez que se aplique una nueva inyección, se deberá elegir un lugar diferente de la esclera para introducir la aguja.

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Vsiqq cuando se administra de forma concurrente en ambos ojos.

Nuevas precauciones y advertencias:

Endoftalmitis, desprendimiento de retina, vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Vsiqq, se han asociado con endoftalmitis y desprendimiento de retina. Siempre deben utilizarse técnicas de inyección asépticas correctas cuando se administre Vsiqq.

Con el uso de Vsiqq se han descrito vasculitis retiniana y oclusión vascular retiniana, normalmente en presencia de inflamación intraocular. Estas reacciones adversas mediadas por el sistema inmunitario pueden aparecer tras la primera inyección intravítrea. En los pacientes que las presenten deberá suspenderse el tratamiento con Vsiqq. Los pacientes en tratamiento con Vsiqq que presenten una inflamación intraocular corren el riesgo de sufrir una vasculitis retiniana, una oclusión vascular retiniana o ambas, por lo que deben ser objeto de una vigilancia estrecha.

Se debe indicar a los pacientes que notifiquen a la mayor brevedad cualquier síntoma indicativo de los eventos mencionados arriba.

En un estudio clínico de fase IIIa (MERLIN), los pacientes con DMAEn que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 4 semanas presentaron una mayor incidencia de inflamación intraocular (incluso de vasculitis retiniana) y oclusión vascular retiniana que los

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes que recibieron una dosis de mantenimiento de Vsiqq cada 8 o 12 semanas en los estudios clínicos pivotaes de fase III (HAWK y HARRIER). El intervalo entre dos dosis de Vsiqq durante el tratamiento de mantenimiento no debe ser inferior a 8 semanas.

Aumentos de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular en los 30 minutos posteriores a la inyección, semejantes a los observados con la administración intravítrea de otros inhibidores del VEGF (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). También se han notificado aumentos mantenidos de la presión intraocular con la administración de Vsiqq.

Deben vigilarse tanto la presión intraocular como el riego sanguíneo de la papila óptica y tomar las medidas que correspondan.

Conducción y uso de máquinas

Los pacientes pueden presentar alteraciones visuales transitorias después de la inyección intravítrea de Vsiqq y de la exploración oftalmológica asociada, por lo que debe recomendarse al paciente que no conduzca vehículos ni use máquinas hasta que haya recuperado suficientemente la función visual.

Nuevas reacciones adversas:

Considerando los dos estudios de fase III (HAWK y HARRIER), la población de análisis de la seguridad comprendió 1088 pacientes en total tratados con brolicizumab; la exposición acumulada a Vsiqq fue de 96 semanas, y 730 pacientes recibieron tratamiento con la dosis recomendada de 6 mg.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia, en >5% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq, fueron agudeza visual disminuida (7,3%), catarata (7,0%), hemorragia conjuntival (6,3%) y cuerpos flotantes en el vítreo (5,1%).

Las reacciones adversas graves, notificadas con menor frecuencia, en <1% de los pacientes tratados con la dosis de 6 mg de Vsiqq fueron endoftalmitis, ceguera, oclusión arterial retiniana y desprendimiento de retina.

Resumen tabulado de las reacciones adversas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos HAWK y HARRIER (Tabla 1) se presentan según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia, y dentro de cada grupo de frecuencia, se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, se indica la categoría de frecuencia correspondiente de cada reacción adversa según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes que presentaron reacciones adversas en los ensayos clínicos



Reacciones adversas	Vsiqq (N = 730)	Aflibercept (N = 729)	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares			
Agudeza visual disminuida	7,3	7,5	Frecuente
Hemorragia retiniana	4,1	3,2	Frecuente
Uveítis	1,6	0,1	Frecuente
Iritis	1,2	0,3	Frecuente
Desprendimiento del vítreo	4,0	3,3	Frecuente
Desgarro retiniano	1,2	0,7	Frecuente
Catarata	7,0	11,1	Frecuente
Hemorragia conjuntival	6,3	7,0	Frecuente
Cuerpos flotantes en el vítreo	5,1	2,9	Frecuente
Dolor ocular	4,9	6,2	Frecuente
Presión intraocular elevada	3,8	4,5	Frecuente
Conjuntivitis	3,3	1,6	Frecuente
Desgarro del epitelio pigmentario de la retina	2,7	1,1	Frecuente
Visión borrosa	1,9	1,6	Frecuente
Abrasión corneal	1,5	2,2	Frecuente
Queratitis puntiforme	1,4	2,3	Frecuente
Endoftalmitis	0,7	0,1	Infrecuente
Ceguera	0,8	0,3	Infrecuente
Oclusión arterial retiniana	0,8	0,1	Infrecuente
Desprendimiento de retina	0,7	0,4	Infrecuente
Hiperemia conjuntival	1,0	1,1	Infrecuente
Lagrimo aumentado	1,0	1,1	Infrecuente
Sensación anormal en el ojo	0,8	1,8	Infrecuente
Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina	0,5	0,4	Infrecuente
Vitritis	0,4	0,4	Infrecuente
Inflamación de cámara anterior	0,4	0	Infrecuente
Iridociclitis	0,4	0,1	Infrecuente
Exudado proteínico (<i>flare</i>) en la cámara anterior	0,3	0	Infrecuente
Edema corneal	0,3	0	Infrecuente
Hemorragia vítrea	0,1	0,4	Infrecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad ^{a)}	1,8	1,4	Frecuente

^{a)} Incluye urticaria, erupción, prurito, entema.

Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas provienen de la experiencia adquirida desde la comercialización de Vsiqq e incluyen los casos notificados espontáneamente y los casos publicados en la literatura científica con este producto. Como estas reacciones se comunican de forma voluntaria a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia, de modo que esta última se considera «desconocida». Las reacciones adversas están enumeradas por clase de órgano, aparato o sistema según el MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 2 Reacciones adversas de notificaciones espontáneas y casos publicados (de frecuencia desconocida)

Trastornos oculares

Oclusión vascular retiniana, vasculitis retiniana

Descripción de reacciones adversas de especial interés

Inflamación intraocular

Según los estudios clínicos, los eventos adversos relacionados con la inflamación intraocular, incluidas la vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, se notificaron con más frecuencia entre las mujeres tratadas con Vsiqq que entre los varones (p. ej., el 5,3% de mujeres frente al 3,2% de varones en los estudios HAWK y HARRIER).

Los resultados de un análisis retrospectivo de datos de la vida real en pacientes con DMAEn, a los que se evaluó hasta 6 meses después del inicio del tratamiento con Vsiqq, indican que los pacientes con antecedentes médicos de inflamación intraocular u oclusión vascular retiniana que se produjeron en el año anterior al tratamiento con Vsiqq eran más propensos a presentar eventos similares tras la inyección del fármaco en comparación con los pacientes con DMAEn sin tales antecedentes.

Inmunogenia

Tal como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria en los pacientes tratados con Vsiqq. La inmunogenia de Vsiqq se evaluó en muestras de suero. Los datos de inmunogenia reflejan el porcentaje de pacientes cuyos resultados inmunoanalíticos se consideraron positivos para anticuerpos dirigidos contra Vsiqq. La detección de una respuesta inmunitaria depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad de los análisis utilizados, de la manipulación de las muestras, del momento de obtención de estas, de los medicamentos concomitantes y de la enfermedad subyacente. Por estas razones, comparar la incidencia de anticuerpos contra Vsiqq con la de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañoso.

Se han detectado anticuerpos antes del tratamiento en sujetos que nunca habían recibido proteínas terapéuticas producidas por métodos biotecnológicos, incluidos anticuerpos monocatenarios. La incidencia de anticuerpos antibrolucizumábicos antes del tratamiento fue del 35-52%. Después de la administración de Vsiqq durante 88 semanas, se detectaron anticuerpos antibrolucizumábicos secundarios al tratamiento en el 23-25% de los pacientes.

La presencia de anticuerpos antibrolucizumábicos no se asoció con cambios en la eficacia clínica. En los pacientes con anticuerpos secundarios al tratamiento se observó un número mayor de eventos de inflamación intraocular. La vasculitis retiniana y la oclusión vascular retiniana, por lo general en presencia de inflamación intraocular, son eventos adversos mediados por el sistema inmunitario que guardan relación con la exposición a Vsiqq. Esta respuesta de anticuerpos surgida durante el tratamiento puede aparecer tras la primera inyección intravítrea.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



3.5.8 IMFINZI 50mg/mL CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA INFUSIÓN

Expediente : 20143749
Radicado : 20211209072
Fecha : 12/10/2021
Interesado : AstraZeneca Colombia S.A.S.

Composición:
Cada mL contiene 50 mg de Durvalumab

Forma farmacéutica: Solución concentrada para infusión

Indicaciones: (Del Registro)

Cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado (CPCNP)

Durvalumab en monoterapia está indicado en adultos para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, no resecable, ECOG 0-1 cuyos tumores expresan PD-L1 \geq 1% en las células tumorales y cuya enfermedad no haya presentado progresión después de quimiorradioterapia basada en platino.

Cáncer pulmonar de células pequeñas (CPCP)

Durvalumab en combinación con etopósido y carboplatino o cisplatino está indicado para tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer pulmonar de células pequeñas en estadio extenso (CPCP-EE).

Contraindicaciones: (Del Registro)

Contraindicaciones:

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

Precauciones y advertencias:

Reacciones inmunomediadas: monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, colitis o diarrea, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, hipofisitis, erupciones o dermatitis, reacciones relacionadas con la infusión y otras reacciones adversas inmunomediadas (miocarditis, miositis, polimiositis). Los pacientes que presenten estas reacciones así como otras tales como hepatitis, endocrinopatías (hipotiroidismo, hipertiroidismo (incluyendo tiroiditis)), hipopituitarismo y nefritis inmunomediada deben tratarse conforme a la posología recomendada.

Descontinúe imfinzi permanentemente en caso de neumonitis, elevación de transaminasas o bilirrubina total, colitis, nefritis, erupción cutánea o reacciones relacionadas con la infusión que sean severas o amenacen la vida.

Antes y durante el tratamiento con imfinzi, controle a los pacientes en busca de pruebas hepáticas, de función tiroidea y renal anormales,

Embarazo y lactancia: imfinzi puede causar daño fetal y reacciones adversas en lactantes. Las mujeres deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 3 meses después de la última dosis. Las mujeres lactantes no deben amamantar durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de la última dosis.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



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

- Modificación de dosificación / grupo etario
- Modificación de precauciones y advertencias
- Modificación de reacciones adversas
- Inseto pacientes Doc ID-003822104 V9.0 allegado mediante radicado No. 20211209072
- Información para prescribir clave 2-2021 Doc ID-004465526 V3.0 allegado mediante radicado No. 20211209072

Nueva dosificación / grupo etario:

La dosis recomendada de IMFINZI depende de la indicación y se presenta en la Tabla 1. IMFINZI se administra como una infusión intravenosa durante 1 hora.

Tabla 1. Dosis recomendada de Imfinzi

Indicación	Dosis recomendada de IMFINZI	Duración del tratamiento
CPCNP localmente avanzado	10 mg/kg cada 2 semanas	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable
CPCP-EE	1500 mg ^a en combinación con quimioterapia ^{b,c} cada 3 semanas (21 días) por 4 ciclos, seguido por 1500 mg cada 4 semanas como monoterapia	Hasta que ocurra progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable

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

b. Administrar IMFINZI previamente a la quimioterapia cuando se administren el mismo día.

c. Cuando se administre IMFINZI en combinación con quimioterapia, consulte la Información de Prescripción de etopósido y carboplatino o cisplatino para obtener información sobre la dosis.

No se recomienda reducir ni aumentar la dosis de IMFINZI. En general, pause el tratamiento con IMFINZI cuando se presenten reacciones adversas graves inmunomediadas (grado 3). Descontinúe IMFINZI permanentemente si se presentan reacciones adversas inmunomediadas que amenacen la vida (grado 4), reacciones adversas inmunomediadas graves recurrentes (grado 3) que requieren tratamiento inmunosupresor sistémico, o cuando no sea posible reducir la dosis de corticosteroides a 10 mg o menos de prednisona o equivalente al día después de 12 semanas de haber iniciado tratamiento con corticosteroides.

Tabla 2 . Modificaciones del tratamiento recomendadas para IMFINZI® y recomendaciones de manejo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Gravedad ^a	IMFINZI® Modificación del tratamiento	Tratamiento con corticosteroides a menos que se especifique lo contrario
Neumonitis inmunomediada/enfermedad pulmonar intersticial	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Hepatitis inmunomediada	Grado 2 con ALT o AST > 3 - 5 x ULN y/o bilirrubina total > 1.5 - 3 x ULN	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente seguido de esquema piramidal
	Grado 3 con AST o ALT > 5 ≤ 8 x ULN o bilirrubina total > 3- ≤ 5 x ULN		
Hepatitis inmunomediada	Grado 3 con AST o ALT > 8 x ULN o bilirrubina total > 5 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
	ALT o AST > 3 x ULN y bilirrubina total > 2 x ULN concurrentes sin otra causa		
Colitis o diarrea inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Hipertiroidismo, tiroiditis Inmunomediadas	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Manejo sintomático
Endocrinopatías inmunomediadas: Hipotiroidismo	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar reemplazo de hormona tiroidea como se indica clínicamente

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Endocrinopatías inmunomediadas: Insuficiencia suprarrenal, Hipofisitis/hipopituitarismo	Grado 2-4	Suspender las dosis hasta estabilidad clínica	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal y reemplazo hormonal como se indica clínicamente
Endocrinopatías inmunomediadas: Diabetes mellitus tipo 1	Grado 2-4	Sin cambios	Iniciar tratamiento con insulina como se indica clínicamente
Nefritis inmunomediada	Grado 2 con creatinina sérica > 1.5 - 3 x (ULN o valor inicial)	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 3 con creatinina sérica > 3 x valor inicial o > 3 - 6 x ULN; Grado 4 con creatinina sérica > 6 x ULN	Interrumpir de forma permanente	
Erupción o dermatitis inmunomediada (Incluyendo penfígoide)	Grado 2 por > 1 semana o grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente ^c	
Miocarditis inmunomediada	Grado 2 - 4	Interrumpir de forma permanente	Iniciar 2 a 4 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal ^d
	Grado 3 o 4, o cualquier Grado con biopsia positiva	Interrumpir de forma permanente	
Miositis/polimiositis inmunomediada	Grado 2 o 3	Suspender la dosis ^{c,e}	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	
Reacciones relacionadas con la infusión	Grado 1 o 2	Interrumpir o reducir la tasa de infusión	Se puede considerar el uso de medicaciones profilácticas para reacciones antes de las infusiones posteriores.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Grado 3 o 4	Interrumpir de forma permanente	
Miastenia gravis	Grado 2	Suspender la dosis ^c	Iniciar 1 a 2 mg/kg/día de prednisona o una cantidad equivalente seguido de un esquema piramidal.
	Grado 3 o 4 o cualquier grado con signos de insuficiencia respiratoria o autonómica	Descontinuar permanentemente	
Otras reacciones adversas inmunomediadas	Grado 3	Suspender la dosis ^c	Iniciar prednisona de 1 a 2 mg/kg/día o su equivalente seguido de un esquema piramidal
	Grado 4	Interrumpir de forma permanente	

a. Criterios Terminológicos Comunes para Acontecimientos Adversos, versión 4.03. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; LSN: límite superior de la normalidad.

b. Tras la mejoría a \leq Grado 1, se debe iniciar y continuar el tratamiento con corticosteroides durante al menos un mes. Considere aumentar la dosis de corticosteroides y/o utilizar inmunosupresores sistémicos adicionales si empeora o no mejora.

c. Después de la suspensión, IMFINZI puede reanudarse dentro de las 12 semanas si las reacciones adversas han mejorado a \leq Grado 1 y la dosis de corticosteroides se ha reducido a \leq 10 mg de prednisona o equivalente al día.

IMFINZI debe interrumpirse permanentemente en caso de reacciones adversas recurrentes de grado 3, según proceda.

d. Si no hay mejoría en los 2 a 3 días a pesar de los corticosteroides, iniciar rápidamente un tratamiento inmunosupresor adicional. Tras la resolución (Grado 0), se debe iniciar y continuar la reducción de la dosis de corticosteroides durante al menos un mes.

e. Interrumpir permanentemente IMFINZI si la reacción adversa no se resuelve a \leq Grado 1 en los 30 días siguientes o si hay signos de insuficiencia respiratoria.

f. Incluye trombocitopenia inmune, pancreatitis y encefalitis.

En caso de sospecha de reacciones adversas inmunomediadas, se debe realizar una evaluación adecuada para confirmar la etiología o excluir etiologías alternativas.

En caso de reacciones adversas no mediadas por el Sistema inmunológico, se debe retirar temporalmente el tratamiento con IMFINZI® ante la presencia de reacciones adversas Grado 2 y 3 hasta \leq Grado 1, o las ocurridas en el nivel inicial. IMFINZI® se debe discontinuar en caso de reacciones adversas Grado 4 (con excepción de las alteraciones de laboratorio Grado 4, con respecto a las cuales, la decisión de discontinuar el tratamiento se debe basar en signos clínicos/síntomas acompañantes y criterio clínico).

Poblaciones especiales de pacientes

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, no se recomienda ajustar la dosis de IMFINZI® en función de la edad, el peso corporal, el sexo y la raza del paciente.

Pacientes pediátricos y adolescentes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y efectividad de IMFINZI® no se han establecido en niños y adolescentes menores de 18 años.

Adultos mayores (≥ 65 años)

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Método de administración

Para administración por vía intravenosa.

Nuevas precauciones y advertencias:

Consultar la sección posología, Tabla 2 para conocer las modificaciones de tratamiento recomendadas y el manejo de las reacciones adversas inmunomediadas.

Neumonitis inmunomediada

Se presentó neumonitis inmunomediada o la enfermedad pulmonar intersticial, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de neumonitis. La sospecha de neumonitis se debe confirmar con imágenes radiográficas y debe descartarse otras infecciones y etiologías relacionadas con la enfermedad, y se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Neumonitis y neumonitis por radiación

La neumonitis por radiación es una condición que se observa con frecuencia en pacientes tratados con radioterapia al pulmón y la presentación clínica de neumonitis y neumonitis por radiación es muy similar. En el estudio PACIFIC, en pacientes que habían completado el tratamiento con quimiorradiación concurrente entre 1 y 42 días antes del inicio del ensayo, se presentó neumonitis y neumonitis por radiación, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se desarrolló neumonitis o neumonitis por radiación en 161 (33.9%) pacientes en el grupo tratado con IMFINZI® y 58 (24.8%) en el grupo con placebo; incluyendo Grado 3 en 16 pacientes (3.4%) con IMFINZI® frente a 7 (3.0%) pacientes con placebo y Grado 5 en 5 (1.1%) pacientes con IMFINZI® frente a 4 (1.7%) pacientes con placebo. La mediana del tiempo hasta la aparición en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 55 días (rango: 1-406 días) frente a 55 días (rango: 1-255 días) en el grupo con placebo.

Hepatitis inmunomediada

Se presentó hepatitis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas hepáticas anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®. La hepatitis inmunomediada se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Colitis inmunomediada

Se presentó colitis o diarrea inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de colitis o diarrea, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Endocrinopatías inmunomediadas

Hipotiroidismo/hipertiroidismo/tiroiditis inmunomediadas

Se ha presentado hipotiroidismo, hipertiroidismo o tiroiditis inmunomediadas en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función tiroidea anormales antes y periódicamente durante el tratamiento, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Insuficiencia suprarrenal

Se presentó insuficiencia suprarrenal inmunomediada en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de insuficiencia suprarrenal. Se debe manejar a los pacientes con insuficiencia suprarrenal sintomática tal y como se recomienda en la sección posología.

Diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada

Se presentó diabetes mellitus tipo 1 inmunomediada, la cual se puede presentar con cetoacidosis diabética, en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de diabetes mellitus tipo 1. Se debe manejar a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 sintomática tal y como se recomienda en la sección posología.

Hipofisitis/Hipopituitarismo inmunomediados

Se presentó hipofisitis o hipopituitarismo inmunomediado en pacientes tratados con IMFINZI®. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos clínicos y síntomas de hipofisitis o hipopituitarismo. Se debe manejar a los pacientes con hipofisitis o hipopituitarismo sintomático tal y como se recomienda en la sección posología.

Nefritis inmunomediada

Se presentó nefritis inmunomediada, definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI® (véase la sección 4.8). Se debe monitorear a los pacientes en busca de pruebas de función renal anormales antes y periódicamente durante el tratamiento con IMFINZI®, y se debe manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Erupción inmunomediada

Se presentó erupción o dermatitis inmunomediada (incluyendo penfigoide), definida como la patología que requiere el uso de corticosteroides sistémicos y sin etiología alternativa clara, en pacientes tratados con IMFINZI®.

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de erupción o dermatitis, y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dado el mecanismo de acción de IMFINZI®, se pueden desarrollar otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas y se deben manejar tal y como se recomienda en la sección posología. Otras reacciones inmunomediadas son miastenia gravis, miocarditis, miositis, polimiositis y trombocitopenia inmune, pancreatitis y encefalitis.

Reacciones relacionadas con la infusión

Se debe monitorear a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones relacionadas con la infusión. Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión graves en pacientes tratados con IMFINZI®.

Inmunogenicidad

La inmunogenicidad de Imfinzi® en monoterapia se basa en datos agrupados de 2280 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 10 mg/kg cada 2 semanas, o 20 mg/kg cada 4 semanas como agente único y evaluable a efectos de la presencia de anticuerpos contra el fármaco (ACF). Sesenta y nueve pacientes (3,0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. Se detectaron anticuerpos neutralizantes (AcN) contra durvalumab en el 0,5% de los pacientes (12/2280). La presencia de ACF no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la seguridad. El número de pacientes es insuficiente para determinar el efecto de ACF en la eficacia. En base a un análisis PK poblacional, se espera una exposición ligeramente menor en pacientes positivos para ACF; sin embargo, la reducción de la exposición PK es menor del 30% comparado con un paciente típico y no se considera clínicamente relevante.

En el ensayo CASPIAN, de 201 pacientes que fueron tratados con Imfinzi® 1500 mg cada 3 semanas en combinación con quimioterapia y evaluables por la presencia de ACF, 0 (0%) dieron positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento. El impacto del análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento sobre la PK, seguridad clínica y eficacia de durvalumab no fue evaluable ya que ninguna muestra de pacientes dio positivo en el análisis de detección de ACF producidos durante el tratamiento.

Nuevas reacciones adversas:

Resumen general de reacciones adversas al medicamento

La seguridad de IMFINZI como monoterapia se basa en datos combinados en 3006 pacientes de 9 estudios a través de múltiples tipos de tumor. Las reacciones adversas más frecuentes fueron tos (21,5%), diarrea (16,3%) y Rash (erupción cutánea) (16,0%).

Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 3 enumera la incidencia de reacciones adversas en el conjunto de datos de seguridad de monoterapia. Las reacciones adversas al medicamento se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas en MedDRA. En cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en frecuencia decreciente. En cada grupo de frecuencia, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de gravedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada RAM se basa en la convención CIOMS III y se define como:

Muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1000$); muy raro ($< 1/10,000$); no determinado (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tabla 3. Reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con monoterapia de IMFINZI®

Clase de Sistema Orgánico	Término preferido	Frecuencia de cualquier Grado		Frecuencia de Grado 3-4	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos/ Tos productiva	Muy frecuente	646 (21.5%)	Poco frecuente	11 (0.4%)
	Neumonitis ^a	Frecuente	114 (3.8%)	Poco frecuente	26 (0.9%)
	Disfonía	Frecuente	93 (3.1%)	Raro	2 (<0.1%)
	Enfermedad pulmonar intersticial	Poco frecuente	18 (0.6%)	Poco frecuente	4 (0.1%)
Trastornos hepato biliares	Aspartato aminotransferas a aumentada o alanino aminotransferas a aumentada ^b	Frecuente	244 (8.1%)	Frecuente	69 (2.3%)
	Hepatitis ^{a,c}	Poco frecuente	25 (0.8%)	Poco frecuente	12 (0.4%)
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente	491 (16.3%)	Poco frecuente	19 (0.6%)
	Dolor abdominal ^d	Muy frecuente	383 (12.7%)	Frecuente	53 (1.8%)
	Colitis ^e	Poco frecuente	28(0.9%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Pancreatitis ^f	Poco frecuente	6(0.23%)	Poco Frecuente	5(0.17%)
Trastornos endocrinos	Hipotiroidismo ^g	Muy Frecuente	305 (10.1%)	Poco frecuente	5 (0.2%)
	Hipertiroidismo ^h	Frecuente	137 (4.6%)		0

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



	Tiroiditis ⁱ	Poco frecuente	23 (0.8%)	Raro	2 (<0.1%)
	Insuficiencia adrenal	Poco frecuente	18 (0.6%)	Raro	3 (<0.1%)
	Hipofisitis/ Hipopituitarismo	Raro	2 (< 0.1%)	Raro	2 (< 0.1%)
	Diabetes mellitus tipo 1	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
	Diabetes insípida	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (< 0.1%)
Trastornos renales y urinarios	Creatinina sérica aumentada	Frecuente	105 (3.5%)	Raro	3 (<0.1%)
	Disuria	Frecuente	39 (1.3%)		0
	Nefritis ^j	Poco frecuente	9 (0.3%)	Raro	2 (< 0.1%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash ^k	Muy frecuente	480 (16.0%)	Poco frecuente	18 (0.6%)
	Prurito ^l	Muy frecuente	325 (10.8%)	Raro	1 (< 0.1%)
	Dermatitis	Poco frecuentes	22 (0.7%)	Rara	2 (< 0.1%)
	Penfigoide ^m	Raro	3 (<0.1%)	NA	0
	Sudores nocturnos	Frecuentes	47 (1.6%)	Raros	1 (< 0.1%)
Trastornos cardíacos	Miocarditis	Rara	1 (< 0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente	414 (13.8%)	Poco frecuente	10 (0.3%)
	Edema periférico ⁿ	Frecuente	291 (9.7%)	Poco frecuente	9 (0.3%)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	Infecciones del tracto respiratorio superior ^o	Muy frecuentes	407 (13.5%)	Poco frecuentes	6 (0.2%)
	Neumonía ^{a,p}	Frecuente	269 (8.9%)	Frecuente	106 (3.5%)
	Candidiasis oral	Frecuente	64 (2.1%)	NA	0
	Infecciones dentales y de tejido blando oral ^q	Frecuente	50 (1.7%)	Raras	1 (<0.1%)
	Influenza	Frecuente	47 (1.6%)	Rara	2 (<0.1%)
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conectivo	Mialgia	Frecuente	178 (5.9%)	Rara	2 (<0.1%)
	Miositis	Poco frecuente	6 (0.2%)	Rara	1 (<0.1%)
	Polimiositis	No determinada ^r		No determinada ^r	5 (0.2%)
Trastornos del sistema nervioso	Miastenia gravis	No determinada ^s		No determinada ^s	
	Encefalitis	No determinada ^t		No determinada ^t	
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Trombocitopenia inmune	Rara	2 (<0.1%)	Rara	1 (<0.1%)
Lesión, intoxicación y complicaciones del procedimiento	Reacción relacionada con la infusión ^u	Frecuente	49 (1.6%)	Poco frecuente	5 (0.2%)

a. Incluyendo desenlace fatal.

b. Incluye alanina aminotransferasa aumentada, aspartato aminotransferasa aumentada, enzimas hepáticas aumentadas, y transaminasas aumentadas.

c. Incluye hepatitis, hepatitis autoinmune, hepatitis tóxica, lesión hepatocelular, hepatitis aguda, hepatotoxicidad y hepatitis inmunomediada.

d. Incluye dolor abdominal, dolor abdominal bajo, dolor abdominal alto y dolor en el flanco.

e. Incluye colitis, enteritis, enterocolitis, y proctitis.

f. Incluye pancreatitis y pancreatitis aguda

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- g. Incluye hipotiroidismo autoinmune e hipotiroidismo.
- h. Incluye hipertiroidismo y enfermedad de Basedow.
- i. Incluye tiroiditis autoinmune, tiroiditis, y tiroiditis subaguda.
- j. Incluye nefritis autoinmune, nefritis tubulointerstitial, nefritis, glomerulonefritis y glomerulonefritis membranosa.
- k. Incluye rash eritematoso, rash generalizado, rash macular, rash maculopapular, rash papular, rash pruriginoso, rash pustuloso, eritema, eczema y rash.
- l. Incluye prurito generalizado y prurito.
- m. Incluye penfigoide, dermatitis bullosa y penfigus. La frecuencia reportada de estudios clínicos completados y en curso es poco frecuente.
- n. Incluye edema periférico e hinchazón periférico.
- o. Incluye laringitis, nasofaringitis, absceso peritonsilar, faringitis, rinitis, sinusitis, amigdalitis, traqueobronquitis, e infección del tracto respiratorio alto.
- p. Incluye infección pulmonar, neumonía/neumocistis jirovecii, neumonía, neumonía por cándida, neumonía por legionella, neumonía adenoviral, neumonía bacteriana, neumonía por citomegalovirus, neumonía por haemophilus, neumonía neumocócica y neumonía estreptocócica.
- q. Incluye gingivitis, infección oral, periodontitis, pulpitis dental, absceso dental e infección dental.
- r. Se observó polimiositis (mortal) en un paciente tratado con IMFINZI en un estudio clínico patrocinado, actualmente en curso, por fuera del conjunto de datos combinados: raro en cualquier grado, raro en Grado 3 o 4 o 5.
- s. La frecuencia reportada en los estudios clínicos patrocinados por AstraZeneca por fuera del conjunto de datos es rara con ningún evento en un grado > 2.
- t. La frecuencia notificada de los ensayos clínicos en curso patrocinados por AstraZeneca fuera del conjunto de datos es rara e incluye dos acontecimientos de encefalitis, uno fue de grado 5 (mortal) y otro fue de grado 2.
- u. Incluye reacción relacionada con la infusión y urticaria con aparición el día de la dosificación o 1 día después de ésta.

La Tabla 4 enumera la incidencia de alteraciones de laboratorio reportadas en el conjunto de datos de seguridad combinados para la monoterapia con IMFINZI.

Tabla 4. Alteraciones de laboratorio que empeoraron desde el nivel inicial

Alteraciones de laboratorio	n	De cualquier grado	Grado 3 o 4
Alanino aminotransferasa aumentada	2866	813 (28.4%)	69 (2.4%)
Aspartato aminotransferasa aumentada	2858	891 (31.2%)	102 (3.6%)
Creatinina aumentada	2804	642 (22.9%)	13 (0.5%)
TSH elevada > ULN y ≤ ULN en el nivel inicial	3006	566 (18.8%)	NA
TSH disminuida < LLN y ≥ LLN en el nivel inicial	3006	545 (18.1%)	NA

ULN = límite superior normal; LLN = límite inferior normal

La seguridad de IMFINZI en combinación con quimioterapia se basa en datos de 265 pacientes del estudio CASPIAN (SCLC), y fue consistente con la monoterapia de IMFINZI y el perfil de seguridad conocido de la quimioterapia. Consulte los detalles en el Apéndice.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Descripción de reacciones adversas seleccionadas Los datos que se mencionan a continuación reflejan información sobre reacciones adversas significativas con IMFINZI como monoterapia en el conjunto de datos combinados de seguridad a través de los tipos de tumor (n=3006).

Neumonitis mediada por inmunidad

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió neumonitis inmunomediada en 92 (3,1%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 25 (0,8%) pacientes, Grado 4 en 2 (< 0,1%) pacientes, y Grado 5 en 6 (0,2%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 55 días (rango: 2-785 días). Sesenta y nueve de los 92 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), 2 pacientes también recibieron infliximab y 1 paciente también recibió ciclosporina.

IMFINZI fue discontinuado en 38 pacientes. Ocurrió resolución en 53 pacientes. Se presentó neumonitis inmuno-mediada con mayor frecuencia en pacientes del Estudio PACIFIC que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio (9,9%), comparados con los demás pacientes en la base de datos de seguridad combinados (1,8%).

En el Estudio PACIFIC, en pacientes con NSCLC localmente avanzado, no resecable (n = 475 en el brazo IMFINZI®, y n = 234 en el brazo placebo), que habían completado tratamiento con quimiorradiación concurrente dentro de 1 a 42 días antes del inicio del estudio, ocurrió neumonitis inmuno-mediada en 47 (9.9%) pacientes del grupo tratado con IMFINZI® y 14 (6.0%) pacientes en el grupo placebo, incluyendo Grado 3 en 9 (1.9%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 6 (2,6%) pacientes que recibieron placebo, y Grado 5 en 4 (0,8%) pacientes tratados con IMFINZI® vs. 3 (1,3%) pacientes con placebo. El tiempo promedio hasta el inicio en el grupo tratado con IMFINZI® fue de 46 días (rango: 2-342 días) vs. 57 días (rango: 26-253 días) en el grupo placebo. En el grupo tratado con IMFINZI®, 30 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y 2 pacientes también recibieron infliximab.

En el grupo placebo, 12 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día), y un paciente recibió también ciclofosfamida y tacrolimus. Ocurrió resolución en 27 pacientes del grupo tratado con IMFINZI® vs. 6 en el grupo placebo.

Hepatitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hepatitis inmunomediada en 67 (2,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 35 (1,2%) pacientes, Grado 4 en 6 (0,2%) y Grado 5 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 36 días (rango: 3-333 días). Cuarenta y cuatro de los 67 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Tres pacientes también recibieron tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 9 pacientes. Ocurrió resolución en 29 pacientes.

Colitis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió colitis inmunomediada o diarrea en 58 (1,9%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 9 (0,3%) pacientes y Grado 4 in 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 70 días (rango: 1-394 días). Treinta y ocho de los 58 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



paciente también recibió tratamiento con infliximab y un paciente también recibió tratamiento con micofenolato. IMFINZI fue descontinuado en 43 pacientes.

Endocrinopatías inmuno-mediadas

Hipotiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipotiroidismo inmuno-mediado en 245 (8,2%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 4 (0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue 85 días (rango: 1-562 días). De los 245 pacientes, 240 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 6 pacientes recibieron corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) para hipotiroidismo inmunomediado seguido por reemplazo hormonal. Ningún paciente descontinuó IMFINZI debido a hipotiroidismo inmuno-mediado. Este fue precedido por hipertiroidismo inmuno-mediado en 20 pacientes o tiroiditis inmuno-mediada en 3 pacientes.

Hipertiroidismo inmuno-mediado

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipertiroidismo inmuno-mediado en 50 (1,7%) pacientes, no hubo casos Grado 3 o 4. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 1-253 días). Cuarenta y seis de los 50 pacientes recibieron tratamiento médico (tiamazol, carbimazol, propiltiouracilo, perclorato, bloqueador de canales de calcio, o betabloqueador), 11 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos y 4 de los 11 pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide sistémico (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente descontinuó IMFINZI debido a hipertiroidismo inmuno-mediado. Ocurrió resolución en 39 pacientes.

Tiroiditis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI ocurrió tiroiditis inmunomediada en 12 (0,4%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (<0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 49 días (rango: 14-106 días). De los 12 pacientes, 10 recibieron terapia de reemplazo hormonal, 1 paciente recibió corticosteroides a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Un paciente descontinuó IMFINZI debido a tiroiditis inmuno-mediada.

Insuficiencia adrenal inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió insuficiencia adrenal inmuno-mediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 3 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 145.5 días (rango: 20-547 días). Todos los 14 pacientes recibieron corticosteroides sistémicos; 4 de los 14 pacientes recibieron tratamiento con corticosteroide a dosis alta (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). Ningún paciente descontinuó IMFINZI debido a insuficiencia adrenal inmunomediada. Ocurrió resolución en 3 pacientes.

Diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió diabetes mellitus tipo 1 inmuno-mediada Grado 3 en 1 (0,1%) paciente. El tiempo de aparición fue de 43 días. Este paciente necesitó tratamiento a largo plazo con insulina e IMFINZI fue descontinuado permanentemente debido a esta reacción adversa.

Hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado en 2 (< 0,1%) pacientes ambos Grado 3. El tiempo promedio hasta el inicio de eventos fue de 44 días y 50 días. Ambos pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y un paciente discontinuó IMFINZI debido a hipofisitis/hipopituitarismo inmuno-mediado.

Nefritis inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió nefritis inmunomediada en 14 (0,5%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 2 (< 0,1%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 71 días (rango: 4-393 días). Nueve pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día) y 1 paciente también recibió micofenolato. IMFINZI fue discontinuado en 5 pacientes. Ocurrió resolución en 8 pacientes.

Erupción cutánea inmuno-mediada

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrió erupción cutánea o dermatitis (incluyendo penfigoide) inmuno-mediados en 50 (1,7%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 12 (0,4%) pacientes. El tiempo promedio hasta el inicio fue de 43 días (rango: 4- 333 días). Veinte-cuatro pacientes recibieron tratamiento con dosis alta de corticosteroide (al menos 40 mg de prednisona o su equivalente por día). IMFINZI fue discontinuado en 3 pacientes. Ocurrió resolución en 31 pacientes. Se han notificado casos de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica en pacientes en tratamiento con inhibidores de PD-1. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de erupción o dermatitis y se deben tratar como se recomienda en la posología.

Reacciones relacionadas con la infusión

En pacientes que estaban recibiendo monoterapia de IMFINZI, ocurrieron reacciones relacionadas con la infusión en 49 (1,6%) pacientes, incluyendo Grado 3 en 5 (0,2%) pacientes. No hubo eventos Grado 4 o 5.

Otras reacciones adversas inmunomediadas

Dado el mecanismo de acción de Imfinzi, pueden ocurrir otras posibles reacciones adversas inmunomediadas. Las siguientes reacciones adversas inmunomediadas se han observado en pacientes tratados con Imfinzi en monoterapia: miastenia grave, miocarditis, miositis, polimiositis, meningitis, encefalitis y síndrome de Guillain-Barré. Se han comunicado acontecimientos de pancreatitis en el programa de ensayos clínicos. Se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas y se deben tratar como se recomienda en la posología.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6. RENOVACIONES DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

3.6.1 NORDITROPIN NORDIFLEX ® 5 mg/1,5 mL

Expediente : 19945474

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20201144227 / 20211148478
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S.

Composición:

Cada mL contiene 3.3mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección Posología). La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades.

Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta.

En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper-glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si una mujer está usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina discontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<i>Sistema-Órgano-Clase</i>	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser discontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). I Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo. Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005391 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144227
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144227
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144227

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.2 NORDITROPIN NORDIFLEX® 10 mg/1,5 mL

Expediente : 19945475
Radicado : 20201144246 / 20211147562
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S.
Composición:
Cada mL contiene 6.7mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepúberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es ≤ -2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección *Posología*).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer esta usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina discontinua la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación / Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser discontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de reemplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo.

Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005392 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144246
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144246
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144246

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.3 NORDITROPIN NORDIFLEX® 15 mg/1,5 mL

Expediente : 20044386
Radicado : 20201144260 / 20211147608
Fecha : 28/07/2021
Interesado : Novo Nordisk A/S.

Composición:

Cada mL contiene 10mg de Somatropina. Un mg de somatropina corresponde a 3UI de somatropina

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Niños:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El retraso en el crecimiento debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento (DHC), retraso en el crecimiento en las niñas ocasionado por disgenesia gonadal (síndrome de Turner), el retraso en el crecimiento en niños prepuberales ocasionado por enfermedad renal crónica y niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG) que no logran recuperar el crecimiento hacia los 2 años de edad.

Retraso en el crecimiento en niños debido al síndrome de Noonan

Adultos:

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio infantil:

Los pacientes con inicio infantil de DHC deben tener una re-evaluación de su capacidad para segregar la hormona del crecimiento después de alcanzar su crecimiento. No son necesarias pruebas para aquellos que presentan más de tres déficits de la hormona pituitaria, con DHC grave ocasionada por una causa genética definida, debido a trastornos estructurales hipotalámico-pituitarios, debido a tumores del sistema nervioso central o debido a una alta dosis de irradiación craneana, o con DHC secundaria a enfermedad o lesión pituitaria/hipotalámica, si la medición de IGF-I es <-2 SDS después de al menos cuatro semanas de tratamiento con hormona del crecimiento.

En todos los demás pacientes es necesaria una medición de IGF-I y se necesita una prueba de estimulación de la hormona del crecimiento.

Deficiencia de la hormona del crecimiento de inicio adulto:

Es conocida una DHC pronunciada en enfermedad hipotalámicapituitaria, irradiación craneana y lesión cerebral traumática. La DHC debe estar asociada a otro eje deficiente diferente a la prolactina. Se debe demostrar DHC mediante una prueba estimulante después de la institución de una terapia de reemplazo adecuada para cualquier otro eje deficiente.

En los adultos, la prueba de tolerancia de la insulina es la prueba estimulante a elegir. Cuando la prueba de tolerancia a la insulina esté contraindicada, se deben utilizar pruebas estimulantes alternativas. Se recomienda la prueba combinada de liberación de hormona de la hormona del crecimiento-arginina. También se puede considerar una prueba de arginina o glucagón; sin embargo, estas pruebas tienen menor valor diagnóstico establecido que la prueba de tolerancia a la insulina.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

No se debe utilizar somatropina cuando exista evidencia de actividad tumoral. Los tumores intracraneales deben estar inactivos y se debe terminar la terapia antitumoral antes de iniciar terapia con hormona del crecimiento. Se debe suspender el tratamiento en caso de que exista evidencia de crecimiento tumoral.

No se debe usar somatropina para la promoción del crecimiento longitudinal en niños con epífisis cerradas. Los pacientes con enfermedad aguda crítica que sufren complicaciones después de una cirugía de corazón abierto, cirugía abdominal, trauma múltiple accidental, insuficiencia respiratoria aguda o condiciones similares, no deben ser tratados con Norditropin® NordiLet®.

En niños con enfermedad renal crónica, se debe suspender el tratamiento con Norditropin® NordiLet® al momento del trasplante renal.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La somatropina está contraindicado en pacientes retinopatía diabética proliferativa activa o no proliferativa severa.

Precauciones y advertencias:

Los niños bajo tratamiento con somatropina deben ser evaluados regularmente por un especialista en crecimiento infantil. El tratamiento con somatropina se debe iniciar siempre bajo las recomendaciones de un médico con especial conocimiento sobre la deficiencia de hormona de crecimiento y su tratamiento. Esto aplica también para el manejo del síndrome de Turner, la enfermedad renal crónica, PEG, síndrome de Noonan. Los datos de la altura adulta final siguiendo el uso de Norditropin® es limitada para niños con síndrome de Noonan y no está disponible para niños con enfermedad renal crónica.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada (consultar sección *Posología*).

La estimulación del crecimiento longitudinal en niños se puede esperar únicamente antes del cierre epifisario.

La deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es una enfermedad de toda la vida que requiere un tratamiento conforme a las necesidades. Sin embargo, la experiencia en pacientes mayores de 60 años y en pacientes con más de 10 años de tratamiento para la deficiencia de hormona de crecimiento en adultos es todavía limitada.

Síndrome de Turner

Se recomienda monitorear el crecimiento de manos y pies en la paciente con síndrome de Turner, y en caso de que se observe un mayor crecimiento, se debe considerar una reducción de la dosis a la más baja dentro del rango de la dosis.

Las niñas con síndrome de Turner usualmente presentan un alto riesgo de padecer otitis media, por lo que se recomienda realizar una evaluación otológica minuciosa.

Enfermedad renal crónica

Se debe establecer claramente el retraso en el crecimiento en niños con enfermedad renal crónica antes de iniciar el tratamiento con somatropina haciendo seguimiento bajo el tratamiento óptimo para la enfermedad renal durante un año. Se debe mantener el manejo prudente de uremia con medicamentos convencionales y, de ser necesario, se debe continuar con la diálisis durante el tratamiento con somatropina.

Los pacientes con enfermedad renal crónica usualmente experimentan un descenso en la función renal como parte del curso natural de su enfermedad. Sin embargo, como medida de precaución, durante el tratamiento con somatropina, se debe monitorear la función renal por si se observa un descenso excesivo o un aumento en la tasa de filtración glomerular (lo que significaría una hiperfiltración).

Neoplasias

No existe ninguna evidencia de un aumento del riesgo de presentar nuevos cánceres primarios en niños o adultos tratados con somatropina.

En pacientes que presentan una remisión completa de tumores o enfermedad maligna, el tratamiento con somatropina no se ha asociado con un aumento en la tasa de recaídas.

Se ha observado un ligero aumento general en neoplasias secundarias en personas que hayan padecido cáncer durante la infancia, tratados con hormona de crecimiento, siendo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



los tumores intracraneales los más frecuentes. El factor de riesgo predominante para las neoplasias secundarias parece ser una exposición anterior a la radiación.

Los pacientes que alcanzan una remisión completa de enfermedades malignas deben ser sometidos a un seguimiento estricto por si se producen recaídas luego de haber iniciado el tratamiento con somatropina.

El tratamiento con somatropina se debe interrumpir en caso de que se desarrolle o vuelva a aparecer una enfermedad maligna.

Hipertensión intracraneal benigna

Se han notificado muy pocos casos de hipertensión intracraneal benigna.

De ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

En caso de cefalea severa o recurrente, problemas visuales, náuseas o vómito, se recomienda realizar una fundoscopia para edema de papila. Si se confirma la presencia de edema de papila, se debe considerar un diagnóstico de hipertensión intracraneal benigna, y de ser necesario, se debe suspender el tratamiento con somatropina.

Actualmente, no se cuenta con suficiente evidencia para guiar la toma de decisiones clínicas en pacientes con hipertensión intracraneal resuelta. En caso de que se vuelva a iniciar el tratamiento con somatropina, será necesario llevar un monitoreo estricto de síntomas de hipertensión intracraneal.

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, secundaria a una lesión intracraneal, deben ser examinados frecuentemente por la progresión o recurrencia del proceso de la enfermedad subyacente.

Función tiroidea

Somatropina aumenta la conversión extratiroidea de T4 en T3, y por lo tanto puede desenmascarar hipotiroidismo incipiente.

Dado que el hipotiroidismo interfiere con la respuesta al tratamiento con somatropina, se debe monitorear con regularidad la función tiroidea del paciente, y cuando sea necesario, administrar un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

Las pacientes con síndrome de Turner tienen un alto riesgo de desarrollar hipotiroidismo primario, asociado con anticuerpos antitiroideos.

Escoliosis

La escoliosis se puede producir en cualquier niño durante el crecimiento rápido y es muy frecuente en niños con síndrome de Prader-Willi, para el cual Norditropin® no está aprobado. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente cualquier signo de escoliosis.

Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento con somatropina aumente la incidencia o la gravedad de la escoliosis.

El desplazamiento epifisario de la cabeza femoral puede ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con trastornos endocrinos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes es más frecuente en pacientes de baja estatura.

Metabolismo de carbohidratos

El tratamiento con somatropina puede reducir la sensibilidad a la insulina, particularmente en dosis altas en pacientes susceptibles, y por consiguiente, es posible que los sujetos con una capacidad inapropiada de secreción de insulina presenten hiperglucemia.

Como resultado, una baja tolerancia a la glucosa o una diabetes mellitus sintomática no diagnosticadas previamente pueden manifestarse durante el tratamiento con somatropina.

Por lo tanto, es necesario monitorear los niveles de glucosa de manera periódica en todos los pacientes tratados con somatropina, especialmente en aquellos con factores de riesgo para la diabetes mellitus, como la obesidad, el síndrome de Turner o antecedentes familiares de diabetes mellitus. Durante el tratamiento con somatropina, se debe vigilar detenidamente a los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 o baja tolerancia a la glucosa pre-existentes (consultar la sección *Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción*). Es posible que sea necesario ajustar las dosis de medicamentos antihiper glucémicos (como la insulina o los agentes orales) al iniciar el tratamiento con somatropina en estos pacientes.

IGF-I

Se recomienda medir el nivel de IGF-1 antes de iniciar el tratamiento y en adelante de manera regular.

Insuficiencia adrenal aguda

La introducción del tratamiento de somatropina puede resultar en la inhibición del 11 β HSD-1 y reducir las concentraciones del serum de cortisol. En pacientes tratados con somatropina, previamente con hipoadrenalismo central (secundario) sin diagnosticar, éste puede ser desenmascarado y puede ser necesario un reemplazo de glucocorticoides. Adicionalmente, pacientes tratados con una terapia de reemplazo de glucocorticoides para el hipoadrenalismo diagnosticado previamente, puede requerir un aumento en el mantenimiento o dosis de estrés, seguido de la iniciación del tratamiento con somatropina.

Uso con terapia oral de estrógenos

Si una mujer está usando somatropina e inicia una terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser incrementada para mantener los niveles de IGF-1 en sangre dentro del rango apropiado normal. a la edad. Por el contrario, si una mujer tratada con somatropina discontinúa la terapia estrogénica oral, la dosis de somatropina puede necesitar ser reducida para evitar el exceso de hormona de crecimiento y/o eventos adversos.

Experiencia en estudios clínicos

Dos estudios clínicos controlados con placebo en pacientes en unidades de cuidados intensivos indicaron un aumento en la mortalidad de los pacientes con enfermedad aguda en situación crítica debido a complicaciones tras una intervención quirúrgica de corazón abierto, operación abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda, quienes fueron tratados altas dosis de somatropina (5.3 - 8 mg/día). No se ha establecido la seguridad de continuar el tratamiento con somatropina en pacientes con dosis de sustitución para las indicaciones aprobadas, quienes usualmente desarrollan estas enfermedades. Por consiguiente, se debe valorar el potencial beneficio de continuar el

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento con somatropina en pacientes con enfermedad aguda en situación crítica frente al riesgo potencial.

Reacciones adversas:

Los pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento se caracterizan por un déficit de volumen extracelular. Al iniciar el tratamiento con somatropina, se corrige este déficit. Puede presentarse retención de líquidos con edema periférico especialmente en adultos. También se puede presentar artralgia leve, dolor muscular y parestesia, pero usualmente son auto-limitados. A menudo, los síntomas son transitorios, dependientes de la dosis y pueden requerir una reducción transitoria de la dosis.

Las reacciones adversas en niños son poco frecuentes o raras.

Reacciones adversas en estudios clínicos

Sistema-Órgano-Clase	Muy frecuente ≥1/10	Frecuente ≥1/100 a <1/10	Poco frecuente ≥1/1000 a <1/100	Raro ≥1/10,000 a <1/1000
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>			En adultos, diabetes mellitus tipo 2 (favor consultar la sección Experiencia posterior a la comercialización)	
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		En adultos, cefalea y parestesia	En adultos, síndrome del túnel carpiano En niños, cefalea	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>			En adultos, prurito	En niños, rash, NOS
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		En adultos, artralgia, rigidez de articulaciones	En adultos, rigidez muscular	En niños, artralgia y mialgia
<i>Trastornos generales y afecciones en el sitio de aplicación</i>	En adultos, edema periférico (favor consultar la sección anterior)		En adultos y niños, dolor en el sitio de la inyección. En niños, reacciones en el sitio de la inyección NOS	En niños, edema periférico

Reacciones adversas de fuentes posteriores a la comercialización

Se han notificado casos raros (menos de 1 en 1000) de reacciones generalizadas de hipersensibilidad (p. ej. reacciones anafilácticas). Favor referirse a la sección

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Contraindicaciones. Además de las reacciones adversas al medicamento previamente mencionadas, las que se presentan a continuación se han notificado de manera espontánea y se consideran, a juicio general, como reacciones posiblemente relacionadas con la administración de Norditropin®.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, consultar sección Contraindicaciones.

En muy pocos casos se ha observado la formación de anticuerpos frente a somatropina durante el tratamiento con Norditropin®.

Los títulos y las capacidades de fijación de estos anticuerpos han sido muy bajos y no han interferido con la respuesta de crecimiento a la administración de Norditropin®.

Trastornos endocrinos

Hipotiroidismo. Disminución de los niveles de tiroxina en suero (T4), consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Se han notificado muy pocos casos de disminución de los niveles de tiroxina en suero durante el tratamiento con Norditropin® (favor referirse a la sección Advertencias y precauciones de uso). Se puede observar un aumento en el nivel de fosfatasa alcalina en sangre durante el tratamiento con Norditropin®.

Trastornos metabólicos

Hiperglucemia, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del sistema nervioso

Hipertensión intracraneal benigna, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos del oído

Otitis media, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Desplazamiento epifisario de la cabeza femoral, consultar la sección Advertencias y precauciones de uso.

Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes, consultar sección Advertencias y precauciones de uso.

Investigaciones

Aumento del nivel de fosfatasa alcalina en sangre.

Otras poblaciones especiales

En niños con síndrome de Turner se han notificado casos de aumento en el crecimiento de las manos y pies durante el tratamiento con hormona de crecimiento.

En dos estudios clínicos, se observó una tendencia de una mayor incidencia de otitis media y otitis externa en pacientes con síndrome de Turner en tratamiento con altas dosis de

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Norditropin®. Sin embargo, el aumento en infecciones de oído no resultó en un mayor número de operaciones de oído/inserciones de tubo, en comparación con el grupo del estudio con dosis más bajas.

Interacciones:

El tratamiento concomitante con glucocorticoides inhibe los efectos estimuladores del crecimiento de los medicamentos que contienen somatropina. A los pacientes con deficiencia de ACTH se les debe ajustar cuidadosamente su tratamiento sustitutivo con glucocorticoides para evitar cualquier efecto inhibitorio sobre somatropina.

Los datos obtenidos de un estudio de interacción, realizado en adultos con deficiencia de hormona de crecimiento, indican que la administración de somatropina puede aumentar el aclaramiento de compuestos metabolizados por las isoenzimas del citocromo P450. El aclaramiento de compuestos metabolizados por el citocromo P450 3A4 (p. ej. Esteroides sexuales, corticosteroides, anticonvulsivantes y ciclosporina) puede aumentar de manera especial y reducir los niveles plasmáticos de estos compuestos. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Los pacientes bajo tratamiento con insulina pueden necesitar un ajuste de insulina luego de iniciar el tratamiento con somatropina

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación / Grupo etario:

Niños:

Deficiencia de hormona de crecimiento:

0.025-0.035 mg/kg/día o 0.7-1.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.07-0.1 UI/kg/día (2-3 UI/m²/día)

Si la DHC persiste tras la finalización del crecimiento, se debe continuar el tratamiento con hormona de crecimiento para alcanzar un desarrollo somático adulto completo, incluidas la masa corporal magra y la masa ósea (para directrices sobre la posología, consultar la sección Terapia de reemplazo en adultos).

Síndrome de Turner:

Hasta 0.067 mg/kg/día o 2.0 mg/m²/día
Equivalente a: 0.2 UI/kg/día (6 UI/m²/día)

Enfermedad renal crónica:

0.050 mg/kg/día o 1.4 mg/m²/día
Equivalente a: 0.14 UI/kg/día (4.3 UI/m²/día)

En niños de baja talla nacidos pequeños para su edad gestacional (PEG):

0.033-0.067 mg/kg/día o 1-2 mg/m²/día
Equivalente a: 0.1-0.2 UI/kg/día (3-6 UI/m²/día)

Síndrome de Noonan

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



0.066 mg/kg/día es la dosis recomendada, sin embargo, en algunos casos 0.33 mg/kg/día puede ser suficiente. El tratamiento debe ser descontinuado al tiempo del cierre epifisario

Adultos:

Terapia de remplazo en adultos

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a las necesidades del paciente.

En pacientes con DHC de inicio infantil, la dosis recomendada para volver a comenzar es 0.2-0.5 mg/día, con un posterior ajuste de dosis con base en la concentración de IGF-1.

En pacientes con DHC de inicio en la edad adulta, se recomienda empezar el tratamiento con una dosis baja: 0.1 mg/día-0.3 mg/día (0.3- 0.9 UI/día). Se recomienda aumentar la dosis de manera gradual en intervalos mensuales en función de la respuesta clínica y la incidencia de reacciones adversas. El factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 plasmático se puede utilizar como guía para el ajuste posológico. Las mujeres pueden requerir dosis superiores a las de los hombres, ya que los hombres presentan una mayor sensibilidad al IGF-1 con el tiempo.

Esto quiere decir que existe un riesgo de que las mujeres, en especial aquellas bajo tratamiento con estrógenos orales, sean sub-tratadas y de que los hombres sean sobre-tratados.

La necesidad de la dosis disminuye con la edad. Las dosis de mantenimiento varían de manera considerable entre personas, pero rara vez superan el 1.0 mg/día (3 UI/día).

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005393 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144260
- Información para prescribir CCDS v16 allegado mediante radicado No. 20201144260
- Instructivo de uso STF 2020 allegado mediante radicado No. 20201144260

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.4 KOGENATE® FS 250 UI FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE FORMULADO CON SUCROSA

Expediente : 19947691
Radicado : 20201149541 / 20211148307
Fecha : 28/07/2021

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 250 UI de Factor Antihemofílico VIII recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: ≥ 10%

Frecuentes: ≥ 1% a < 10% (>1/100 a <1/10)

Poco frecuentes: ≥ 0.1% a < 1% (>1/1,000 a <1/100)

Infrecuentes: ≥ 0.01% a < 0.1% (>1/10,000 a <1/1,000)

Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.
Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



<p>Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaríngeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)</p>	<p>80-100%</p>	<p>Dosis inicial 40-50 UI por kg</p> <p>Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas</p>
<p>Fracturas</p>		
<p>Traumatismo en la Cabeza</p>		
<p>Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)</p>	<p>~100%</p>	<p>a) Por infusión en bolo</p> <p>Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas</p>
		<p>iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización.</p> <p>b) Por infusión continua</p> <p>Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/hv/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.</p>

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica
Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005394 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201149541
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201149541

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.5 KOGENATE® FS 500 UI FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE FORMULADO CON SUCROSA

Expediente : 19947689
Radicado : 20201151474 / 20201153263 / 20211158163
Fecha : 09/08/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 500 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		inicialmente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica
Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008327 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.3, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201151474
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201151474

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.6 KOGENATE® FS 1000 UI FACTOR ANTIHEMOFILICO RECOMBINANTE FORMULADO CON SUCROSA

Expediente : 19947690
Radicado : 20201149824 / 20201153259 / 20211147321
Fecha : 27/07/2021
Interesado : Bayer S.A.

Composición:

Cada vial contiene 1000 UI de Factor Antihemofílico Recombinante (formulado con sucrosa)

Forma farmacéutica:

Polvo liofilizado para reconstituir a solución inyectable

Indicaciones: (Del Documento)

Tratamiento de la hemofilia a y profilaxis del sangrado.

Tratamiento profiláctico de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de episodios de sangrado en adultos con hemofilia A.

Tratamiento profiláctico de pacientes pediátricos para reducir la frecuencia de episodios de sangrado espontáneos en la hemofilia a y disminuir considerablemente el riesgo de daño articular en comparación con el tratamiento episódico.

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

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes del producto y específicamente a las proteínas de ratón o hámster. Úsese bajo estricta vigilancia médica.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad conocida a la proteína de ratón o hámster.

Los pacientes deberán ser informados que la posible aparición de opresión en el pecho, mareo, hipotensión leve y náuseas durante la infusión pueden ser signos iniciales de hipersensibilidad y reacción anafiláctica. De ser necesario, se deberá iniciar el tratamiento para la hipersensibilidad, incluyendo un tratamiento sintomático. Si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica, se deberá interrumpir inmediatamente la inyección o infusión. En caso de shock, se seguirán las pautas médicas habituales para tratar el mismo. La formación de anticuerpos neutralizantes en circulación del factor VIII puede ocurrir durante el tratamiento de pacientes con Hemofilia A. La formación de inhibidores es especialmente común en niños pequeños con hemofilia severa durante los primeros años de tratamiento o en pacientes de cualquier edad que han recibido poco tratamiento previo con FVIII. No obstante, la formación de inhibidores puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento de un paciente con Hemofilia A. Los pacientes tratados con cualquier preparación de Factor Antihemofílico, incluyendo rFVIII, deberán ser monitoreados cuidadosamente mediante la apropiada observación clínica y pruebas de laboratorio para determinar la presencia de inhibidores del Factor Antihemofílico (Recombinante), de acuerdo a las recomendaciones del centro de tratamiento de hemofilia del paciente. Los pacientes hemofílicos con factores de riesgo cardiovascular, pueden tener el mismo riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares que los pacientes no hemofílicos, una vez que la coagulación ha sido normalizada con el tratamiento con FVIII.

Pueden llegar a observarse infecciones relacionadas con el catéter si la administración de Kogenate® FS Factor Antihemofílico (Recombinante) se realiza mediante dispositivos de acceso venoso central (central venous acces devices, CVAD). Estas infecciones no han sido asociadas con el producto en sí.

Reacciones adversas:

Las reacciones adversas al medicamento se presentan dentro de cada agrupación por frecuencia y clases de órganos o sistemas. Los eventos que aparecen en cursivas se relacionan con la experiencia posterior a la comercialización del producto.

Muy Frecuentes: $\geq 10\%$

Frecuentes: $\geq 1\%$ a $< 10\%$ ($>1/100$ a $<1/10$)

Poco frecuentes: $\geq 0.1\%$ a $< 1\%$ ($>1/1,000$ a $<1/100$)

Infrecuentes: $\geq 0.01\%$ a $< 0.1\%$ ($>1/10,000$ a $<1/1,000$)

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Muy Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	In-frecuentes	Desconocida
Trastornos de la sangre y el sistema linfático				
Desarrollo de Inhibidores al FVIII en PUPs/MTPs		Formación de inhibidores del factor VIII <i>(en estudios de pacientes tratados previamente (previously treated patients, PTPs))</i>		
Trastornos generales y condiciones del lugar de la administración				
	Reacción en el lugar de infusión			
				Reacción febril relacionada con la infusión
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacciones por hipersensibilidad relacionadas con la piel			
				Reacciones por hipersensibilidad sistémicas (incluso anafilácticas)
Trastornos del sistema nervioso				
				Disgeusia

Descripción de reacciones adversas selectas

En estudios clínicos, Kogenate Bayer se ha usado para el tratamiento de episodios de sangrado en 60 PUPs y MTPs pediátricos (estos últimos se definen como pacientes con 4 o menos días de exposición). Nueve de los 60 PUPs/MTPs (15%) tratados con Kogenate Bayer formaron inhibidores: En total, seis de los 60 (10%) tuvieron un título de más de 10 UB, y 3 de los 60 (5%) tuvieron un título inferior a 10 UB. La media de los días de exposición en el momento de detección del inhibidor en estos pacientes fue de 9 días (intervalo de 3 a 18 días). Para el tratamiento de pacientes que formaron inhibidores, consulte la Sección Dosis y método de administración.

Cuatro de los cinco pacientes que no habían llegado a 20 días de exposición al final del estudio, alcanzaron finalmente más de 20 días de exposición durante un seguimiento posterior al estudio y uno de ellos presentó un inhibidor de título bajo. El quinto paciente no pudo ser localizado para el seguimiento.

En estudios clínicos con 73 PTPs (definidos como pacientes con más de 100 días de exposición), a los que se dio seguimiento durante cuatro años, no se observó nueva formación de inhibidores.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
 EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
 ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En estudios extensos con Kogenate Bayer posteriores al registro y en los cuales participaron más de 1000 pacientes, se observó lo siguiente: En los subgrupos de PUPs/MTPs (definidos como pacientes con menos de 20 días de exposición), menos de 11% tuvieron nueva formación de inhibidores. Menos de 0.2% de los PTPs tuvieron nueva formación de inhibidores.

Los registros disponibles, han reportado tasas de inhibidores en PUPs con Hemofilia A grave en un rango de 28 a 38% para los productos de FVIII.

Interacciones:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones con otros medicamentos.

Interacciones farmacológicas

Aparte de las interacciones conocidas del FVIII con otras proteínas coagulantes, no se ha establecido ninguna otra interacción farmacológica.

Interacciones entre medicamento y alimentos

No se han establecido interacciones con alimentos.

Interacciones entre medicamentos y otros productos a base de hierbas

No se han establecido interacciones con preparaciones herbales.

Interacciones entre medicamento y procedimientos de laboratorio

No se conocen interacciones con pruebas de laboratorio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

La dosificación y duración de la terapia de sustitución para lograr la hemostasia se deben personalizar en función de las necesidades del paciente (peso, gravedad del trastorno de la función hemostática, lugar y magnitud/gravedad del sangrado, título de inhibidores y nivel de factor VIII que se desea).

El efecto clínico de rFVIII es el elemento más importante en la evaluación de la eficacia del tratamiento. Quizás deba administrarse más Kogenate Bayer de lo que se calcule para lograr resultados clínicos satisfactorios. Si la dosis calculada no permite alcanzar las concentraciones de factor VIII esperadas o no es posible controlar el sangrado después de administrar la dosis calculada, debe sospecharse la presencia de un inhibidor circulante en el paciente. Es necesario corroborar la presencia de este y cuantificar la concentración del inhibidor mediante un análisis de laboratorio apropiado. Cuando está presente un inhibidor, el requisito posológico de Kogenate Bayer es sumamente variable y la respuesta clínica es la única manera de determinar la dosis adecuada.

El aumento porcentual in vivo de la concentración de factor VIII se puede estimar multiplicando por 2% la dosis de Kogenate Bayer por kilogramo de peso corporal (UI/kg).

Cálculo 1:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosis Requerida (UI) = peso corporal (kg) x incremento deseado de factor VIII (% de lo normal) x 0,5 (UI/kg)

Cálculo 2:

Incremento esperado de factor VIII (% de lo normal) = (2%/UI/kg x UI administradas) / peso corporal (kg)

La dosis única usual es de 10-30 UI/kg de peso corporal.

La dosis necesaria para alcanzar la hemostasia depende del tipo y severidad del episodio de sangrado.

Dosis Necesaria para Alcanzar la Hemostasia

Evento Hemorrágico	Nivel de Actividad del Factor VIII en plasma terapéuticamente necesario	Dosis Necesaria para Mantener en Nivel Terapéutico en plasma
Hemorragias Menores (superficiales, sangrados iniciales, sangrados en las articulaciones)	20-40%	10-20 UI por kg Repetir la dosis si persisten las evidencias de sangrado.
Hemorragia Moderada a mayores (sangrados musculares, en la cavidad oral, hemartrosis definidas, traumatismos conocidos)	30-60%	15-30 UI por kg Repetir una dosis en 12 a 24 horas si es necesario.
Cirugía (Procedimientos quirúrgicos menores)		
Hemorragia mayor o posiblemente mortal (hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas, sangrado gastro-intestinal, sangrado del sistema nervioso central, sangrado de los espacios retrofaringeo o retroperitoneales o en la vaina del músculo psoasiliaco)	80-100%	Dosis inicial 40-50 UI por kg Repetir la dosis de 20-25 UI por kg cada 8 a 12 horas
Fracturas		
Traumatismo en la Cabeza		

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Cirugía (procedimientos quirúrgicos mayores)	~100%	a) Por infusión en bolo Dosis preoperatoria 50 UI/kg. Verificar actividad ~100% antes de la cirugía. Repetir si es necesario luego de 6 a 12 horas
		iniciamente y por 10 a 14 días hasta completar la cicatrización. b) Por infusión continua Aumentar la actividad de factor VIII antes de la cirugía con una infusión en bolo inicial y seguir con una infusión continua (en UI/h/kg), ajustando la dosis de acuerdo a la eliminación o depuración) diaria del paciente y al nivel deseado de factor VIII por lo menos 7 días.

Velocidad de administración

Según los datos de estudios clínicos con pacientes en edades de 0 a 68 años, la dosis completa se administra en un tiempo medio de 5 minutos. Se debe adaptar la velocidad de administración a la respuesta de cada paciente de modo individual.

El producto se debe administrar en menos de 3 horas después de la reconstitución.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes pediátricos

El uso de Kogenate Bayer es apropiado para pacientes pediátricos. Se han realizado estudios de seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 4 años, no tratados previamente y mínimamente tratados.

Pacientes geriátricos

Los estudios clínicos con Kogenate Bayer no han incluido cantidades suficientes de pacientes de 65 años o más, como para poder determinar si estos responden de modo distinto al de los pacientes más jóvenes. No obstante, en la experiencia clínica con Kogenate Bayer y otros productos de factor VIII no se han identificado diferencias entre los pacientes jóvenes y de edad avanzada. Al igual que cualquier otro paciente que reciba rFVIII, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe personalizar.

Condición de venta:

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Venta con fórmula médica
Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005396 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V8 allegado mediante radicado No. 20201149824
- Información para prescribir V8 allegado mediante radicado No. 20201149824

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.7 SIMPONI® IV

Expediente : 20069677
Radicado : 20201150378 / 20211150668
Fecha : 30/07/2021
Interesado : Janssen Cilag S.A.

Composición:

Cada vial de un solo uso contiene 50 mg de Golimumab por 4 mL (o 12.5 mg de Golimumab por mL).

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

- Artritis reumatoide (AR)

Simponi® mediante administración subcutánea (SC), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa (IV), en combinación con metotrexato (MTX), está indicado para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), incluido el MTX, ha sido inadecuada.

- Artritis psoriásica (APs)

Simponi® mediante administración subcutánea, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Simponi® IV, mediante administración intravenosa, en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de artritis psoriásica activa, en pacientes adultos cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMES), no ha sido adecuada.

- Espondilitis anquilosante (EA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Simponi® IV, mediante administración intravenosa, está indicado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante activa, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

- Espondiloartritis axial no radiográfica (NR AXIAL SPA)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado en pacientes adultos con espondiloartritis axial activa no radiográfica severa con signos objetivos de inflamación, como se indica por la evidencia de proteína c-reactiva (PCR) elevada y/o resonancia magnética (MRI), que han tenido una respuesta inadecuada a, o son intolerantes a, medicamentos antiinflamatorios no esteroides (AINES).

- Colitis ulcerativa (CU)

Simponi® mediante administración subcutánea, está indicado para el tratamiento de colitis ulcerativa activa, de moderada a severa, en pacientes adultos que han respondido en forma inadecuada al tratamiento convencional.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Tuberculosis (TB) activa u otras infecciones graves como sepsis, e infecciones oportunistas.

Insuficiencia cardíaca moderada o grave (clase III/IV según la clasificación NYHA).

Niños menores de 18 años.

Precauciones y advertencias:

Infecciones

Se han notificado infecciones bacterianas (incluidas sepsis y neumonía), por micobacterias (tuberculosis), fúngicas invasivas y oportunistas, incluyendo casos fatales, en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. En los pacientes se ha presentado con frecuencia enfermedad diseminada en lugar de localizada. Algunas de estas infecciones graves se han producido en pacientes con terapia inmunosupresora concomitante que, junto con su enfermedad subyacente, podía predisponerlos a las infecciones.

Se deben considerar cuidadosamente los beneficios y los riesgos del tratamiento con SIMPONI® antes de iniciar o continuar dicho tratamiento en pacientes que hayan residido o viajado a regiones donde las infecciones fúngicas invasivas como histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis son endémicas. En pacientes de riesgo tratados con SIMPONI® se debe sospechar una enfermedad fúngica invasiva si desarrollan una enfermedad sistémica grave. Pruebas de antígeno y anticuerpo pueden dar resultados negativos en algunos pacientes con infección activa. Se debe considerar un tratamiento

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



antifúngico empírico adecuado mientras se realiza un estudio diagnóstico. Si es factible, la decisión de administrar un tratamiento antifúngico empírico se debe realizar consultando con un médico experto en el diagnóstico y el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas y se debe tomar en consideración los riesgos de una infección fúngica grave y los riesgos de un tratamiento antifúngico.

SIMPONI® no debe administrarse en pacientes con infección activa clínicamente importante. Se debe tomar precaución cuando se considera el uso de SIMPONI® en pacientes con infección crónica o con antecedentes de infección recurrente. Se debe aconsejar a los pacientes que tomen las medidas adecuadas para evitar exponerse a factores potenciales de riesgo de infección.

Tuberculosis

Se deben evaluar en los pacientes los factores de riesgo de tuberculosis (incluyendo contacto cercano con alguna persona con tuberculosis activa) y determinar la existencia de infección tuberculosa latente antes del tratamiento con SIMPONI®. Se debe iniciar el tratamiento de la infección tuberculosa latente previo al tratamiento con SIMPONI®.

Se debe considerar el tratamiento antituberculoso antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI® en pacientes con antecedentes de tuberculosis activa o latente, y en quienes no se pueda confirmar que hayan recibido un tratamiento adecuado.

Las pruebas para tuberculosis latente pueden dar resultados falso negativo, especialmente en pacientes inmunocomprometidos o gravemente enfermos. Antes de iniciar el tratamiento con SIMPONI®, se debe considerar el tratamiento para tuberculosis latente en pacientes que presentan factores de riesgo significativos de tuberculosis a pesar de los resultados negativos en las pruebas de tuberculosis latente. La decisión para iniciar el tratamiento antituberculoso en estos pacientes sólo se debe realizar después de consultar con un médico experto en el tratamiento de la tuberculosis y considerando el riesgo de infección tuberculosa latente y los riesgos del tratamiento antituberculoso.

En pacientes que reciben SIMPONI®, la tuberculosis se ha presentado frecuentemente como enfermedad diseminada o extrapulmonar. Ocurrieron casos de tuberculosis activa en pacientes tratados con SIMPONI® durante y después del tratamiento de tuberculosis latente. Se debe monitorear estrechamente los signos y síntomas de tuberculosis activa en los pacientes que reciben SIMPONI®, incluyendo pacientes que han dado resultado negativo en las pruebas de tuberculosis latente, pacientes con tratamiento de tuberculosis latente o pacientes tratados previamente de infección tuberculosa.

Neoplasias malignas

Se desconoce el papel potencial de la terapia con bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas. Se debe tener precaución cuando se considera el tratamiento con bloqueadores del TNF en pacientes con antecedentes de neoplasias malignas, o cuando se considera continuar el tratamiento en los pacientes que desarrollan neoplasias malignas.

Neoplasias malignas pediátricas

Se han reportado casos posteriores a la comercialización, algunos fatales, de neoplasias malignas en niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 22 años de edad) que recibían agentes bloqueadores del TNF (inicio del tratamiento \leq 18 años de edad) para el tratamiento de Artritis Juvenil Idiopática (JIA), Enfermedad de Crohn u otras condiciones. Aproximadamente la mitad de los reportes fueron linfomas. Los otros casos representaban diversos tipos de neoplasias malignas, incluyendo neoplasias malignas que no son

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



usualmente observados en niños y adolescentes. La mayoría de los pacientes recibían de forma concomitante inmunosupresores como metotrexato, azatioprina o 6-mercaptopurina. El papel de los bloqueadores del TNF en el desarrollo de neoplasias malignas en niños y adolescentes aún no es claro.

Linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de todos los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, se han observado más casos de linfoma en los pacientes que recibieron tratamiento anti-TNF en comparación con los pacientes del grupo control. Durante la fase 2 y 3 de los estudios clínicos en AR, APs y EA con SIMPONI®, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con SIMPONI® fue mayor que la esperada en la población general. Los pacientes con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias crónicas, particularmente pacientes con enfermedad muy activa y/o con exposición crónica a tratamientos inmunosupresores, pueden tener mayor riesgo (varias veces mayor) que la población general de desarrollar linfoma, incluso en ausencia de tratamiento con bloqueadores del TNF.

Se han reportado casos raros de linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL) en pacientes tratados con otros agentes bloqueadores del TNF (ver sección Reacciones adversas). Este tipo raro de linfoma de células T tiene un curso de la enfermedad muy agresivo y es usualmente fatal. Casi todos estos casos han ocurrido en pacientes con Enfermedad de Crohn o con colitis ulcerativa. La mayoría fueron en varones adolescentes y adultos jóvenes. Casi todos estos pacientes habían recibido tratamiento con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP) concomitantemente con un bloqueador del TNF en o previo al diagnóstico. El riesgo potencial de la combinación de AZA o 6-MP y SIMPONI®, debe ser considerado cuidadosamente. No se puede excluir el riesgo del desarrollo de linfoma de células T hepatoesplénico en pacientes tratados con bloqueadores del TNF.

Leucemia

Se han reportado casos de leucemia aguda y crónica con el uso de bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en artritis reumatoide y otras indicaciones. Incluso en la ausencia del tratamiento con bloqueadores del TNF, los pacientes con artritis reumatoide pueden tener mayor riesgo (aproximadamente el doble) que la población general de desarrollar leucemia.

Neoplasias malignas distintas al linfoma

En el periodo controlado de los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 en AR, APs, EA y CU con SIMPONI®, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos con SIMPONI® y el control.

En un ensayo clínico exploratorio donde se evaluó el uso de SIMPONI® en pacientes con asma persistente severo, más pacientes tratados con SIMPONI® reportaron neoplasias malignas comparado con los pacientes del grupo control (ver sección Reacciones Adversas). Se desconoce la significancia de estos hallazgos.

Displasia/Carcinoma de colon

Se desconoce si el tratamiento con SIMPONI® tiene influencia sobre el riesgo de desarrollar displasia o cáncer de colon. Todos los pacientes con colitis ulcerativa que presentan un mayor riesgo de displasia o carcinoma de colon (por ejemplo, pacientes con colitis ulcerativa de larga evolución o colangitis esclerosante primaria), o quienes tuvieron un antecedente de displasia o carcinoma de colon deben someterse a una revisión a intervalos regulares

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



para el diagnóstico de displasia antes de recibir el tratamiento, y a lo largo del curso de su enfermedad. Esta evaluación debe incluir colonoscopia y biopsia según recomendaciones locales. En pacientes con displasia de nuevo diagnóstico, tratados con SIMPONI®, se debe revisar cuidadosamente los riesgos y los beneficios para los pacientes y se debe considerar la continuación del tratamiento.

Cánceres de piel

Se ha reportado melanoma y carcinoma de células de Merkel en pacientes tratados con agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® (ver sección Reacciones Adversas). Se recomienda exámenes periódicos de la piel para todos los pacientes, especialmente para aquellos con factores de riesgo para cáncer de piel.

Reactivación del virus de la hepatitis B

Tal y como ocurre con otros medicamentos inmunosupresores, el uso de los agentes bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI® se ha relacionado con la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV) en pacientes portadores crónicos del virus (es decir, positivos para el antígeno de superficie). Los pacientes deben hacerse la prueba de infección por HBV antes de iniciar el tratamiento con los inmunosupresores, incluyendo SIMPONI®. Para aquellos pacientes que dan resultado positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B, se recomienda consultar con un médico experto en el tratamiento de la hepatitis B. Se debe evaluar y monitorear adecuadamente a los portadores crónicos de la hepatitis B antes de iniciar el tratamiento, durante el tratamiento y durante varios meses después de la discontinuación del tratamiento con SIMPONI®.

Insuficiencia cardiaca congestiva (ICC)

Se han reportado casos de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y casos de nueva aparición de ICC con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. No se ha estudiado SIMPONI® en pacientes con ICC. SIMPONI® debe ser usado con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca. Si se decide administrar SIMPONI® a pacientes con insuficiencia cardiaca, estos deben ser estrechamente monitoreados durante el tratamiento, y se debe discontinuar el tratamiento con SIMPONI® si aparecen síntomas nuevos o se observa el empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca.

Trastornos desmielinizantes

El uso de agentes bloqueadores del TNF se ha relacionado con casos de nueva aparición o exacerbación de los síntomas clínicos y/o evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluyendo esclerosis múltiple (EM) y trastornos desmielinizantes periféricos, incluyendo síndrome de Guillain-Barré. Los prescriptores deben tener precaución al considerar el uso de los bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, en pacientes con trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central o periférico. Se debe considerar la discontinuación del tratamiento con SIMPONI® si se presentan estos trastornos.

Inmunosupresión

Existe la posibilidad de que los agentes bloqueadores del TNF, incluido el golimumab, afecten las defensas del huésped contra las infecciones y los tumores malignos, ya que el TNF media la inflamación y modula las respuestas inmunes celulares.

Cirugía

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La experiencia sobre la seguridad del tratamiento con golimumab en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, incluida la artroplastia, es limitada. Si se planea una intervención quirúrgica se debe tener en cuenta la larga semivida de este medicamento. En un paciente que requiera cirugía durante el tratamiento con golimumab se debe controlar estrechamente la aparición de infecciones, y adoptar las medidas adecuadas.

Procesos autoinmunes

El tratamiento con bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®, puede resultar en la formación de anticuerpos antinucleares (ANA) y, raramente, en el desarrollo de un síndrome tipo lupus (ver sección Reacciones Adversas). Si un paciente desarrolla síntomas indicativos de un síndrome tipo lupus después del tratamiento con SIMPONI® se debe discontinuar el tratamiento.

Administración concomitante de SIMPONI® con anakinra

En estudios clínicos con el uso concomitante de anakinra y otro agente bloqueador del TNF, etanercept, se han observado infecciones graves y neutropenia, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con este tratamiento combinado, la aparición de toxicidades similares puede resultar también de la combinación de anakinra con otros agentes bloqueadores del TNF. Por lo tanto, no se recomienda combinar SIMPONI® con anakinra.

Administración concomitante de SIMPONI® con abatacept

En estudios clínicos, la administración concomitante de agentes bloqueadores del TNF y abatacept se ha relacionado con un mayor riesgo de infecciones incluyendo infecciones graves en comparación con la administración sola de los agentes bloqueadores del TNF, sin beneficio clínico añadido. Debido a la naturaleza de las reacciones adversas observadas con el tratamiento combinado de agentes bloqueadores del TNF y abatacept, no se recomienda la combinación de SIMPONI® con abatacept.

Administración concomitante con otras terapias biológicas

No hay información suficiente relativa al uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®. No se recomienda el uso concomitante de SIMPONI® con estos medicamentos biológicos debido a la posibilidad de un incremento del riesgo de infección.

Cambio entre terapias biológicas

Cuando se cambia de una terapia biológica a otra, se debe continuar monitoreando a los pacientes, ya que la superposición de la actividad biológica podría incrementar el riesgo de infección.

Reacciones hematológicas

Se han reportado casos de pancitopenia, leucopenia, neutropenia, agranulocitosis y trombocitopenia en pacientes que recibían bloqueadores del TNF, incluyendo SIMPONI®. Se debe tener precaución en los pacientes tratados con SIMPONI® que tengan citopenias significativas o hayan tenido antecedentes de citopenias significativas. Se debe indicar a todos los pacientes que si desarrollan signos y síntomas indicativos de discrasias sanguíneas (por ejemplo, fiebre persistente, sangrado, cardenales, palidez) deben acudir inmediatamente en busca de asistencia médica. Se debe considerar interrumpir la

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



administración de golimumab en pacientes en los cuales se confirmen alteraciones hematológicas significativas.

Vacunas de microorganismos vivos / Agentes infecciosos terapéuticos

Los pacientes tratados con SIMPONI® pueden recibir vacunas concomitantemente, a excepción de las vacunas de microorganismos vivos. En pacientes que están recibiendo terapia anti-TNF, los datos disponibles sobre la respuesta a la vacunación con vacunas de microorganismos vivos o sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos es limitada. El uso de vacunas de microorganismos vivos puede causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas.

Otros usos de los agentes infecciosos terapéuticos tales como bacterias vivas atenuadas (por ejemplo, la instilación BCG en la vejiga para el tratamiento de cáncer) podrían causar infecciones clínicas, incluyendo infecciones diseminadas. Se recomienda que no se administren los agentes infecciosos terapéuticos de forma concomitante con SIMPONI®.

Vacunas no-vivas

Los pacientes con artritis psoriásica tratados con SIMPONI® en un estudio de fase 3 en APs consiguieron desarrollar una respuesta inmune efectiva de las células B frente a la vacuna antineumocócica polisacárida. Un número similar de pacientes con artritis psoriásica que recibieron SIMPONI® y los que no recibieron SIMPONI® tuvieron por lo menos un incremento de 2 veces la valoración de los anticuerpos. La proporción de pacientes con respuesta a la vacuna neumocócica fue menor en los pacientes tratados con SIMPONI® y en los pacientes control que recibieron MTX en comparación con los pacientes que no recibieron MTX. En general, los datos indican que SIMPONI® no suprime la respuesta inmune humoral a esta vacuna.

Reacciones alérgicas

Sensibilidad al látex

La funda de la aguja de la jeringa precargada que viene en la pluma autoinyectable/precargada contiene goma seca natural (un derivado del látex), el cual puede causar reacciones alérgicas a las personas sensibles al látex.

Reacciones de hipersensibilidad

Durante la experiencia posterior a la comercialización, se han reportado reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluida reacción anafiláctica), después de la administración de SIMPONI®. Algunas de estas reacciones ocurrieron después de la primera administración de SIMPONI®. Si ocurre una reacción anafiláctica u otra reacción grave, se debe interrumpir inmediatamente la administración de SIMPONI® y se debe iniciar un tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Uso geriátrico

En estudios de fase 3 por vía subcutánea en AR, APs y EA y en estudios de fase 3 por vía intravenosa en AR, no se observaron diferencias generales referentes a las reacciones adversas, reacciones adversas graves e infecciones graves en pacientes de 65 años o mayores que recibieron SIMPONI® en comparación con los pacientes más jóvenes. En estudios de fase 3 por vía intravenosa en APs y EA hubo un número de pacientes de 65

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



años o mayores para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes de 18 y 65 años de edad.

En CU, hubo un número insuficiente de pacientes de 65 años o mayores para determinar si ellos responden de forma diferente que los pacientes de 18 a 65 años. Debido a que la incidencia de infecciones es mayor en la población de edad avanzada en general, se debe tener precaución al momento de tratar a los ancianos. No hubo pacientes de 65 años o mayores en el estudio de nr Axial SpA.

Reacciones adversas:

A través de esta sección, se presentan las reacciones adversas. Las reacciones adversas son eventos adversos que fueron considerados estar razonablemente relacionados con el uso de golimumab en base a la evaluación exhaustiva de la información disponible de los eventos adversos. No se puede establecer una relación causal con golimumab de forma segura en casos individuales. Además, debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Están disponibles datos de seguridad, provenientes de estudios clínicos de fase 2 y 3, de 6161 pacientes tratados con golimumab, incluyendo 3090 pacientes con artritis reumatoide, 634 con artritis psoriásica, 768 con espondilitis anquilosante, 1245 con colitis ulcerativa, 231 con asma severo persistente y 193 con espondiloartritis axial no radiográfica activa (nr Axial SpA).

En general, el perfil de seguridad general fue similar en pacientes que recibieron golimumab por las vías de administración subcutánea o intravenosa.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos y las notificadas de la experiencia post-comercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1: Tabla de las reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis)
Frecuentes:	Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, abscesos.
Poco frecuentes:	Sepsis, incluyendo shock séptico, pielonefritis
Raras:	Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [[histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección micobacteriana atípica y protozoaria), reactivación de hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevo melanocítico)
Raras:	Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel
Frecuencia no conocida:	Linfoma hepatoesplénico de células T*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Leucopenia (incluyendo neutropenia), anemia.
Poco frecuentes:	Trombocitopenia, pancitopenia
Raras:	Anemia aplásica, agranulocytosis
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacciones alérgicas (broncoespasmo, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpo positivo
Raras:	Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes:	Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Poco frecuentes:	Glucosa en sangre elevada, lípidos elevados.
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Mareo, cefalea, parestesia
Poco frecuentes:	Trastornos del equilibrio
Raras:	Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Arritmia, trastorno isquémico de la arteria coronaria
Raras:	Insuficiencia cardíaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hipertensión
Poco frecuentes:	Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción
Raras:	Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial)
Poco frecuentes:	Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, trastornos gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis
Poco frecuentes:	Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada
Poco frecuentes	Colelitiasis, trastornos hepáticos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Prurito, erupción, alopecia, dermatitis
Poco frecuentes:	Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis pre-existente, palmar/plantar y pustular), urticaria, Reacciones liquenoides, exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
Raras	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Raras	Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios	
Raras:	Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Trastornos de la mama, trastornos del ciclo menstrual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes:	Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, hematoma, prurito, irritación y parestesia en la zona de inyección), malestar torácico
Raras:	Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Fracturas óseas

*: Observado con otros antagonistas del TNF.

Los datos descritos a continuación refleja las reacciones adversas en estudios clínicos de fase 2 y fase 3 por la vía subcutánea, excepto para reacciones de la administración y elevaciones de las enzimas hepáticas, las cuales incluyen datos de la vía subcutánea e intravenosa. A lo largo de esta sección, la mediana del tiempo de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) es generalmente presentada para todos los usos de golimumab. Donde el uso de golimumab se describe por dosis, la mediana del tiempo de duración del seguimiento varía (aproximadamente 2 años para la dosis de 50 mg y aproximadamente de 3 años para la dosis de 100 mg) ya que los pacientes pudieron cambiar entre las dosis.

Infecciones (ver sección Advertencias y precauciones)

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, la infección del tracto respiratorio superior fue la reacción adversa más frecuentemente reportada en 12.6% de los pacientes en el grupo tratado con golimumab (incidencia por paciente-año: 0.61; IC del 95%: 0.55, 0.67) en comparación con el 11.0% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 0.55; IC del 95%: 0.46, 0.64). En el periodo controlado y no controlado de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por paciente-año de las infecciones del tracto respiratorio superior fue de 0.35 casos (IC del 95%: 0.34, 0.36) para los pacientes tratados con golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes, se observaron infecciones en el 23.0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por paciente-año: 1.32; IC del 95%: 1.23, 1.41) en comparación con el 20.2% de los pacientes control (incidencia por paciente-año: 1.22; IC del 95%: 1.09, 1.36). En el periodo controlado y no controlada de los estudios, con una mediana del tiempo de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por pacienteaño de las infecciones fue de 0.81 casos (IC del 95%: 0.79, 0.83) para los pacientes tratados con golimumab.

Se observaron infecciones graves en pacientes tratados con golimumab incluyendo sepsis, neumonía, celulitis, abscesos, infecciones oportunistas y tuberculosis. En el período controlado de los estudios en AR, APs, colitis ulcerativa, EA y nr Axial SpA se observaron infecciones graves en el 1.2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1.2% de los

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



pacientes control. La incidencia de infecciones graves por paciente-año de seguimiento en el periodo controlado de los estudios en RA, APs, EA, nr Axial SpA fue 0.07; IC del 95%: 0.05, 0.11 para el grupo tratado con 100 mg de golimumab, 0.03; IC del 95%: 0.01, 0.06 para el grupo tratado con 50 mg de golimumab y 0.04; IC del 95%: 0.02, 0.07 para el grupo placebo. En el período controlado de los estudios en CU con inducción de golimumab, se observaron infecciones graves en el 0.8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1.5% de los pacientes tratados con el control. En el periodo controlado y no controlado de los estudios pivotaes con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, hubo una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y tuberculosis, en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. La incidencia por paciente-año de todas las infecciones graves fue de 0.04; IC del 95%: 0.04, 0.05 en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab y 0.03; IC del 95%: 0.02, 0.03 en pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Neoplasias malignas (ver sección Advertencias y precauciones)

Linfoma: La incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab durante los estudios pivotaes, fue mayor que la esperada en la población general. En el periodo controlado y no controlado de estos estudios, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por del número pequeño de casos, el diseño de los estudios en fase 3 y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados. La mayoría de linfomas ocurrieron en el Estudio 2 en AR, que incluyó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

Neoplasias malignas distintas al linfoma: En los periodos controlados de los estudios pivotaes, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar entre los grupos tratados con golimumab y con el control. Durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias malignas distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar al de la población en general. En un ensayo clínico exploratorio donde se incluyó a pacientes con asma severa persistente, más pacientes tratados con golimumab presentaron neoplasias malignas en comparación con los pacientes control. Se desconoce la significancia de estos hallazgos en la población con asma.

Se desconoce el rol potencial del tratamiento con bloqueadores del TNF en el desarrollo de las neoplasias malignas.

Trastornos desmielinizantes (ver sección Advertencias y precauciones)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes, con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de desmielinización en los pacientes que recibieron 100 mg de golimumab en comparación con los pacientes que recibieron 50 mg de golimumab. Estos resultados pueden malinterpretarse por el número pequeño de casos, el diseño de los estudios pivotaes y la diferente duración del seguimiento entre los grupos tratados.

Incremento de las enzimas hepáticas

En los periodos controlados de los estudios pivotaes en AR y APs se produjo un leve incremento de la ALT [>1 y <3 x límite superior de la normalidad (LSN)] en una proporción

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (22.1% al 27.4% de los pacientes); en los estudios en EA y nr Axial SpA, más pacientes tratados con golimumab (26.9%) que los pacientes control (10.6%) presentaron leve incremento de la ALT. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años, la incidencia del leve incremento de la ALT fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjo leve incremento de la ALT (>1 y <3 x LSN) en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control (7.8% a 6.9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con leve incremento de la ALT fue 24.7% en los pacientes que recibieron golimumab.

En el periodo controlado de los estudios pivotaes en AR y EA, los incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fueron poco frecuentes y se observaron más en pacientes tratados con golimumab (0.4% al 0.9%) que en los pacientes control (0.0%). Esta tendencia no fue observada en la población con APs. En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de hasta 5 años, la incidencia del incremento de la ALT ≥ 5 x LSN fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. La mayoría de estos incrementos fueron asintomáticos. No se reportaron casos en los periodos controlados y no controlados del estudio en nr Axial SpA (hasta por 1 año).

En los periodos controlado de los estudios pivotaes en CU con inducción de golimumab, se produjeron incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN en similar proporción en los pacientes tratados con golimumab en comparación con los pacientes tratados con placebo (0.3% a 1.0%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes en CU con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con incrementos de la ALT ≥ 5 x LSN fue 0.8% en los pacientes que recibieron golimumab.

En los estudios pivotaes por vía IV, los incrementos de las enzimas hepáticas fueron comparables a los observados en los estudios por vía subcutánea con las siguientes excepciones:

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones leves de ALT (> 1 y < 3 x LSN) en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (34%) que en los pacientes control (26%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía IV de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 3 y < 5 LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (2.9%) que en los pacientes control (0.4%).

En el período controlado del estudio pivotal por vía intravenosa de APs se observaron elevaciones de ALT ≥ 5 x LSN en mayor número en los pacientes tratados con golimumab (1.7%) que en los pacientes control (0.4%).

Reacciones en el lugar de la inyección

En los periodos controlados de los estudios pivotaes, el 5.4% de los pacientes tratados con golimumab tuvieron reacciones en el lugar de la inyección en comparación con el 2.0% de los pacientes tratados con el control. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves y moderadas y la manifestación más frecuente fue eritema en el lugar de la inyección.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los periodos controlados de los estudios pivotaes por vía IV el 0.2% de los sujetos tratados con placebo y el 2.8% de los sujetos tratados con golimumab tuvieron una reacción debido a la infusión. Las reacciones más comunes a la infusión fueron erupción y dolor de cabeza. No se reportaron reacciones graves por la infusión.

En los estudios controlados de fase 2 y/o 3 en AR, APs, EA, nr Axial SpA, asma severo persistente y en estudios de fase 2/3 en CU, ningún paciente tratado con golimumab desarrolló reacciones anafilácticas que se consideren relacionadas a golimumab.

Anticuerpos antinucleares (ANA) / anticuerpos anti-ADN de doble cadena (dsDNA)

En los periodos controlados y no controlados de los estudios pivotaes hasta el año de seguimiento, el 3.5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2.3% de los pacientes control tuvieron resultados positivos para ANA de nueva aparición (títulos de 1:160 o mayor). La frecuencia de los anticuerpos anti-dsDNA al año de seguimiento en los pacientes que en el estado basal dieron resultados negativos para anti-dsDNA fue 1.1%.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos de interacción farmacológica con SIMPONI®.

Uso concomitante de SIMPONI® con otras terapias biológicas

No se recomienda combinar SIMPONI® con otras terapias biológicas utilizadas para tratar las mismas afecciones que SIMPONI®, incluyendo anakinra y abatacept.

Vacunas de microorganismos vivos/Agentes infecciosos terapéuticos

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos concomitantemente con SIMPONI®.

No se debe administrar los agentes infecciosos terapéuticos concomitantemente con SIMPONI®.

Metotrexato

No se ha observado efectos significativos de metotrexato sobre la depuración de SIMPONI® IV administrado por vía intravenosa. Después de la administración subcutánea, el uso concomitante de metotrexato causó un incremento de las concentraciones mínimas en estado estacionario de SIMPONI® en pacientes con AR, APs o EA. Sin embargo, los datos no sugieren la necesidad de ajustar la dosis de SIMPONI® ni de metotrexato.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

SIMPONI® se administra mediante inyección subcutánea y SIMPONI® IV se administra mediante infusión intravenosa.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del cambio entre las formulaciones de administración intravenosa y subcutánea.

Dosis – Adultos

Artritis reumatoide

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, en el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Artritis psoriásica

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondilitis anquilosante

Inyección subcutánea

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Infusión intravenosa

2 mg/kg de SIMPONI® IV administrado mediante infusión intravenosa de 30 minutos en la semana 0 y 4 y posteriormente cada 8 semanas (ver sección Instrucciones de uso, manejo y disposición).

Espondiloartritis axial no radiográfica

50 mg de SIMPONI® administrado mediante inyección subcutánea una vez al mes, el mismo día de cada mes.

Colitis ulcerativa

Pacientes con peso corporal menor de 80 Kg

Administrar inicialmente 200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea, seguidos por 100 mg en la semana 2. Los pacientes que tienen una respuesta adecuada deben recibir 50 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas. Los pacientes que tienen una respuesta inadecuada se pueden beneficiar de continuar con 100 mg en la semana 6 y posteriormente cada 4 semanas (ver sección Propiedades farmacodinámicas).

Pacientes con peso corporal mayor de 80 Kg

200 mg de SIMPONI®, mediante administración subcutánea en la semana 0, seguido por 100 mg en la semana 2, y posteriormente 100 mg cada 4 semanas.

Durante el tratamiento de mantenimiento, los corticosteroides se pueden reducir de acuerdo con las guías de la práctica clínica.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Los datos disponibles sugieren que la respuesta clínica se alcanza generalmente dentro de la semana 12 a la 14 de tratamiento (después de 4 dosis). La continuación del tratamiento debe ser reconsiderada en pacientes que no muestran evidencia de beneficio terapéutico dentro de este período de tiempo.

Método de administración

SIMPONI® y SIMPONI® IV deben utilizarse bajo la dirección y supervisión de un médico.

Inyección subcutánea

Después de recibir entrenamiento adecuado en la técnica de inyección subcutánea, el paciente puede autoinyectarse SIMPONI®, si el médico determina que es lo adecuado y con el seguimiento médico necesario.

Al momento de la administración, si se requieren múltiples inyecciones, las inyecciones deben ser administradas en diferentes partes del cuerpo (Ver Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®). Las instrucciones completas para la administración de SIMPONI® se proporcionan en las secciones “Instrucciones de uso, manejo y disposición” y la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”. Se debe enseñar a los pacientes a inyectarse la cantidad completa de SIMPONI® según las instrucciones descritas en la sección “Instrucciones para Inyectar SIMPONI® con la pluma autoinyectable/precargada de uso único SmartJect®”.

Infusión intravenosa

La infusión intravenosa de SIMPONI® IV debe ser administrada por profesionales de la salud cuidadosamente entrenados para detectar cualquier evento relacionado con la infusión.

Las instrucciones completas para la infusión intravenosa de SIMPONI® se proporciona en la sección “Instrucciones de uso, manejo y disposición”.

Poblaciones especiales

Pediátricos

La seguridad y la eficacia de SIMPONI® no han sido establecidas en pacientes pediátricos menores de 18 años; por lo tanto, no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Personas mayores (65 años de edad y mayores)

No se requiere ajuste de la dosis para los pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal y hepática

No se han realizado estudios específicos con SIMPONI® en pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



2021008328 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.1, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inseto CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20211150668
- Información para prescribir CCDS Febrero 2019 allegado mediante radicado No. 20211150668

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.8 VIMIZIM® 1 mg/mL SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA INFUSION

Expediente : 20077347
Radicado : 20201149819 / 20201151134 / 20211141784 / 20211161250
Fecha : 12/08/2021
Interesado : BioMarin Colombia LTDA

Composición:
Cada mL contiene 1mg de Elosulfasa alfa

Forma farmacéutica: Solución para infusión

Indicaciones: (Del Documento)

VIMIZIM está indicado para pacientes que padecen mucopolisacaridosis IV tipo A (MPS IVA, síndrome de Morquio tipo A).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus componentes.

Precauciones y advertencias:

Anafilaxis y reacciones alérgicas graves

Como ocurre con cualquier medicamento intravenoso que contiene proteínas, es posible que se produzcan reacciones alérgicas graves de hipersensibilidad. Si se producen estas reacciones, interrumpa de inmediato la infusión e inicie el tratamiento médico correspondiente. Se debe tener precaución al momento de volver a administrar el medicamento a pacientes que experimentaron reacciones alérgicas graves durante la infusión de Vimizim.

Reacciones a la infusión

Las reacciones a la infusión (IRs por sus siglas en inglés) se definen como reacciones que se producen luego de haber iniciado la infusión y hasta el final del día posterior a dicha infusión. Las IRs fueron las reacciones adversas más comunes que se observaron en los pacientes tratados con Vimizim en los estudios clínicos. Las IRs pueden incluir reacciones alérgicas. Se observaron IR graves en los estudios clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómitos. Los síntomas más comunes de las IRs (presentadas en el ≥ 10

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



% de los pacientes tratados con VIMIZIM y el ≥ 5 % más en comparación con el placebo) fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Generalmente, las IRs fueron leves o moderadas, y la frecuencia fue mayor durante las primeras 12 semanas del tratamiento y tendió a disminuir con el transcurso del tiempo. En el caso de los pacientes que experimentaron IRs, se controlaron las infusiones posteriores mediante una tasa de infusión constante más lenta, un tratamiento con más antihistamínicos profilácticos y, en el evento de una reacción más grave, mediante el tratamiento con corticosteroides profilácticos.

Dada la probabilidad de que se produzcan IRs con VIMIZIM, los pacientes deben recibir antihistamínicos con o sin antipiréticos antes de la infusión. El manejo de las IRs debe basarse en la gravedad de la reacción e incluye la ralentización o la interrupción temporal de la infusión y/o la administración de antihistamínicos, antipiréticos y/o corticosteroides adicionales. Si se producen IRs graves, interrumpa de inmediato la infusión de VIMIZIM e inicie el tratamiento correspondiente. Se deben evaluar los riesgos y los beneficios de volver a administrar VIMIZIM luego de una reacción grave.

Compresión de la médula espinal o cervical

La compresión de la médula espinal o cervical (SCC) es una complicación conocida y grave de la MPS IVA y puede producirse como parte de la evolución natural de la enfermedad. En los ensayos clínicos, se observó SCC tanto en los pacientes que recibían VIMIZIM como en los que recibían placebo. Se deben monitorear los signos y síntomas de la SCC en los pacientes con MPS IVA (como dolor de espalda, parálisis en las extremidades por debajo del nivel de la compresión e incontinencia urinaria o fecal) y proporcionar la atención clínica adecuada.

Reacciones adversas:

La evaluación de las reacciones adversas está basada en la exposición de 176 pacientes con MPS IVA, con edades de 5 a 57 años, a 2 mg/kg de elosulfasa alfa una vez por semana ($n = 58$), a 2 mg/kg de elosulfasa alfa cada dos semanas ($n = 59$) o al placebo ($n = 59$) en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.

La mayoría de las reacciones adversas que se produjeron en los ensayos clínicos fueron IRs. Se observaron IRs graves en los ensayos clínicos, como anafilaxis, hipersensibilidad y vómito. Los síntomas más comunes de las IRs fueron dolor de cabeza, náuseas, vómito, pirexia, escalofríos y dolor abdominal.

Los datos que se muestran en la Tabla 2 a continuación corresponden a las reacciones adversas que experimentaron los pacientes tratados con VIMIZIM durante los ensayos clínicos.

Las frecuencias se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), infrecuentes (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy infrecuentes ($< 1/10\ 000$) y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 2: Reacciones adversas en pacientes tratados con VIMIZIM

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Sistema de clasificación de órganos MedDRA	Término preferido MedDRA	Frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Anafilaxis	Poco frecuente
	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Muy frecuente
	Mareos	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómito, dolor bucofaringeo, dolor en la parte superior del abdomen, dolor abdominal, náuseas	Muy frecuente
Trastornos osteomusculares y del tejido conjuntivo	Mialgia	Frecuente
	Escalofríos	Muy frecuente
Trastornos generales y del sitio de administración	Pirexia	Muy frecuente

Immunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la probabilidad de que se produzca inmunogenicidad. La evaluación de la incidencia de la formación de anticuerpos depende, en gran medida, de la sensibilidad y la especificidad del ensayo.

Además, la incidencia observada de la presencia de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de recolección de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra VIMIZIM con la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

Todos los pacientes tratados con VIMIZIM desarrollaron anticuerpos constantes contra el fármaco. Aproximadamente el 80 % de los pacientes desarrolló anticuerpos neutralizantes capaces de inhibir la unión del fármaco al receptor de manosa-6-fosfato independiente de cationes. En los ensayos, se observaron mejoras constantes en las mediciones de la eficacia y reducciones del queratán sulfato (KS) en la orina con el transcurso del tiempo, a pesar de la presencia de anticuerpos contra el fármaco. No se encontraron correlaciones entre los títulos más altos de anticuerpos o la presencia de anticuerpos neutralizantes y las reducciones en las mediciones de la eficacia o la ocurrencia de anafilaxis u otras reacciones de hipersensibilidad. Se detectaron anticuerpos IgE contra VIMIZIM en el $\leq 10\%$ de los pacientes tratados y no se han relacionado de forma consistente con la anafilaxis, o con otras reacciones de hipersensibilidad y/o con el retiro del tratamiento.

Interacciones:

No se han realizado estudios relacionados con interacciones

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con VIMIZIM debe estar supervisado por un profesional en atención médica que cuente con experiencia en el tratamiento de pacientes con MPS IVA u otras

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



enfermedades metabólicas hereditarias. La administración de VIMIZIM debe estar a cargo de un profesional en atención médica adecuadamente capacitado para manejar urgencias médicas.

Posología

La posología recomendada es de 2 mg/kg de peso corporal de VIMIZIM una vez por semana. El volumen total de la infusión se debe administrar durante aproximadamente 4 horas. Se recomienda el tratamiento previo con antihistamínicos con o sin antieméticos de 30 a 60 minutos antes de comenzar con la infusión.

Poblaciones especiales

Ancianos (uso geriátrico):

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de VIMIZIM en pacientes mayores de 65 años, y no se puede recomendar una pauta posológica alternativa para estos pacientes. Se desconoce si los pacientes mayores responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

Uso pediátrico

La posología para la población pediátrica es la misma que para los adultos.

Modo de administración

VIMIZIM debe diluirse con una solución de 9 mg/mL (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección hasta obtener un volumen total de 100 mL o de 250 mL, según el peso del paciente, antes de la infusión. La solución de VIMIZIM para los pacientes que pesen menos de 25 kg no debe diluirse en bolsas de solución salina con un volumen superior a 100 mL.

Si la solución se diluye en 100 mL de solución salina, la tasa de infusión inicial debe ser de 3 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 6 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 6 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 36 mL por hora.

Si la solución se diluye en 250 mL de solución salina, la tasa inicial será de 6 mL por hora. La tasa de infusión puede aumentarse cada 15 minutos, según la tolerancia, de la siguiente manera: primero, aumente la tasa a 12 mL por hora; luego, aumente la tasa cada 15 minutos en incrementos de 12 mL por hora hasta llegar a una tasa máxima de 72 mL por hora.

Tabla 1: Volúmenes y tasas de infusión recomendadas*

Peso del paciente (Kg)	Volumen de infusión total (mL)	Paso 1 Tasa de infusión inicial 0-15 minutos (mL/h)	Paso 2 15-30 minutos (mL/h)	Paso 3 30-45 minutos (mL/h)	Paso 4 45-60 minutos (mL/h)	Paso 5 60-75 minutos (mL/h)	Paso 6 75-90 minutos (mL/h)	Paso 7 Más de 90 minutos (mL/h)
< 25	100	3	6	12	18	24	30	36
≥ 25	250	6	12	24	36	48	60	72

* La tasa de infusión puede aumentarse según la tolerancia del paciente.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021005395 emitido mediante Acta No. 21 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.7, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Información para prescribir 072021v3 versión 2 allegado mediante radicado No. 20211161250

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.9 NEULASTIM® Solución Inyectable 6 mg/0,6 mL

Expediente : 19959519
Radicado : 20201187165 / 20211163991
Fecha : 17/08/2021
Interesado : Amgen Biotecnológica S.A.S

Composición:
Cada 0.6 ml contiene 6 mg de Pegfilgrastim

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Reducción de la duración de la neutropenia y de la incidencia de neutropenia febril en pacientes adultos con tumores malignos tratados con quimioterapia citotóxica (con excepción de leucemia mieloide crónica y síndromes mielodisplásicos).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a pegfilgrastim, filgrastim, proteínas producidas por E. coli o a alguno de los excipientes del producto.

Precauciones y advertencias:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los factores estimulantes de colonias de granulocitos (FEC-G), la marca comercial del producto administrado debe registrarse correctamente en la historia clínica del paciente.

Datos clínicos limitados sugieren que pegfilgrastim tiene un efecto comparable a filgrastim en el tiempo de recuperación de la neutropenia grave en pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) de novo. Sin embargo, no se han establecido los efectos a largo plazo de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Neulastim en LMA; por lo tanto, se debe usar con precaución en esta población de pacientes.

Los FEC-G pueden estimular el crecimiento de células mieloides in vitro y podrían observarse efectos similares en algunas células no mieloides in vitro.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes con síndrome mielodisplásico, leucemia mieloide crónica, ni en pacientes con LMA secundaria; por lo tanto no debe utilizarse en estos pacientes. Se debe tener especial precaución al distinguir el diagnóstico de la transformación blástica de la leucemia mieloide crónica de una leucemia mieloide aguda.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Neulastim administrado en pacientes < 55 años con LMA de novo con citogenética t.

No se ha investigado la seguridad y eficacia de Neulastim en pacientes tratados con dosis altas de quimioterapia. Este medicamento no debe utilizarse para incrementar las dosis de la quimioterapia citotóxica por encima de los regímenes posológicos establecidos.

Eventos adversos pulmonares

Se han notificado reacciones adversas pulmonares, en particular neumonía intersticial, tras la administración de FEC-G. Pacientes con antecedente reciente de infiltrados pulmonares o neumonía pueden estar en mayor riesgo.

La aparición de síntomas respiratorios tales como tos, fiebre y disnea, en asociación con signos radiológicos de infiltración y deterioro de la función pulmonar, junto con un aumento en la cuenta de neutrófilos pueden ser signos preliminares del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En estos casos, se deberá suspender la administración de Neulastim, a discreción del médico, y administrar el tratamiento apropiado.

Glomerulonefritis

Se ha notificado glomerulonefritis en pacientes que reciben filgrastim y pegfilgrastim. Los eventos de glomerulonefritis se resuelven generalmente después de la reducción de la dosis o la discontinuación de filgrastim y pegfilgrastim. Se recomienda monitorizar los análisis de orina.

Síndrome de fuga capilar

Se ha notificado síndrome de fuga capilar tras la administración de FEC-G, que se caracteriza por hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración. Los pacientes que desarrollan síntomas del síndrome de fuga capilar deben monitorearse cuidadosamente y recibir tratamiento sintomático estándar, que puede incluir la necesidad de cuidados intensivos.

Esplenomegalia y ruptura esplénica

Se han notificado casos poco frecuentes y generalmente asintomáticos de esplenomegalia y casos poco frecuentes de ruptura esplénica después de la administración de pegfilgrastim, incluyendo algunos casos mortales. Por lo tanto, el tamaño del bazo debe evaluarse

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



cuidadosamente (p.ej., examen clínico, ultrasonido). Se deberá considerar el diagnóstico de ruptura esplénica en pacientes que reporten dolor en la parte superior izquierda del abdomen o en el extremo del hombro.

Trombocitopenia y anemia

El tratamiento con Neulastim solo no evita la trombocitopenia y la anemia debidas al mantenimiento de dosis completas de quimioterapia mielosupresora en el esquema prescrito. Se recomienda evaluar regularmente la cuenta de plaquetas y el hematocrito. Se debe tener especial cuidado cuando se agentes quimioterapéuticos en monoterapia o combinación que se conocen por causar trombocitopenia grave.

Síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda en pacientes con cáncer de mama y de pulmón

En el entorno de poscomercialización del estudio observacional, la combinación de pegfilgrastim con quimioterapia o radioterapia se ha asociado con el desarrollo de síndrome mielodisplásico (SMD) y de leucemia mieloide aguda (LMA) en pacientes con cáncer de mama y de pulmón. Supervise a los pacientes tratados en estos entornos para determinar si presentan signos o síntomas de SMD/LMA.

Error de medicación como resultado de falla del dispositivo

Existe un riesgo de error de medicación, especialmente de una dosis parcial o la pérdida de dosis de pegfilgrastim, en caso de que se presente una falla o mal funcionamiento con el On-body Injector. En caso de una dosis parcial o perdida, los pacientes pueden tener un mayor riesgo de presentar eventos como neutropenia, neutropenia febril y/o infección que si la dosis se hubiera entregado de forma correcta. El profesional de la salud debe asegurarse de que el paciente reciba una capacitación adecuada acerca del On-body Injector y entienda que si sospecha de una falla o mal funcionamiento del dispositivo, el paciente debe informar inmediatamente a un profesional de la salud pues puede necesitar una dosis de reemplazo. En el inserto del empaque se proporcionan instrucciones de uso completas para los profesionales de la salud y los pacientes.

Anemia de células falciformes

Las crisis de anemia de células falciformes han sido asociadas con la utilización de pegfilgrastim en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes. Por lo tanto, los médicos deben tener precaución al prescribir Neulastim a pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes, se deben monitorizar los parámetros clínicos apropiados y el estatus de laboratorio y estar alerta sobre la posible asociación de este medicamento con el aumento del tamaño del bazo y una crisis vasculosa.

Leucocitosis

Se han observado recuentos de glóbulos blancos iguales o superiores a $100 \times 10^9/L$ en menos del 1% de los pacientes tratados con Neulastim. No se han notificado eventos adversos directamente atribuibles a este grado de leucocitosis. Dichas elevaciones de los glóbulos blancos son transitorias, normalmente ocurren de 24 a 48 horas después de la administración y son consistentes con los efectos farmacodinámicos de este medicamento.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En consistencia con los efectos clínicos y del potencial para leucocitosis, se deben realizar recuentos de glóbulos blancos a intervalos regulares durante el tratamiento. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento, si la cuenta de leucocitos supera los $50 \times 10^9/L$ tras el punto mínimo esperado.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas, que ocurrieron durante el tratamiento inicial o subsecuente en pacientes tratados con Neulastim. Suspenda definitivamente Neulastim en pacientes con hipersensibilidad clínica significativa. No administre Neulastim en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a pegfilgrastim o filgrastim.

Ante una reacción alérgica grave, se debe administrar un tratamiento adecuado, con estrecho seguimiento del paciente durante varios días.

Síndrome de Stevens-Johnson

Rara vez se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), que puede poner en peligro la vida o llegar a ser mortal, en asociación con el tratamiento con pegfilgrastim. Si el paciente ha desarrollado SSJ con el uso de pegfilgrastim, no deberá reiniciarse el tratamiento con pegfilgrastim en este paciente en ningún momento.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Las tasas de generación de anticuerpos contra pegfilgrastim son generalmente bajas. Como con todos los biológicos, se generan anticuerpos de unión; sin embargo, hasta el momento no se han asociado con actividad neutralizante.

Aortitis

Se ha notificado aortitis en pacientes sanos y en pacientes con cáncer luego de que se les administrara FEC-G. Los síntomas experimentados incluyeron fiebre, dolor abdominal, malestar general, dolor de espalda y marcadores inflamatorios aumentados (p. ej., proteína C reactiva y recuento de leucocitos). En la mayoría de los casos, la aortitis se diagnosticó mediante tomografía computarizada y en general remitió tras la retirada del FEC-G.

Otras advertencias

La seguridad y eficacia de Neulastim para la movilización de células progenitoras hematopoyéticas en pacientes o donantes sanos no ha sido evaluada adecuadamente.

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede provocar reacciones alérgicas.

El On-body Injector de Neulastim usa adhesivo acrílico. Para aquellos pacientes que presentan reacciones al adhesivo acrílico, el uso de este producto puede resultar en una reacción significativa.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



El aumento de la actividad hematopoyética en la médula ósea en respuesta a la terapia con factores de crecimiento, se ha asociado con hallazgos imagenológicos óseos transitorios positivos. Esto debe considerarse cuando se interpreten resultados imagenológicos óseos.

Sorbitol

Se debe tener en consideración el efecto aditivo de la administración simultánea de productos que contienen sorbitol (o fructosa) y la ingesta dietética de sorbitol (o fructosa).

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 6 mg de dosis, es decir, esencialmente “libre de sodio”.

Reacciones adversas:

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron dolor óseo (muy frecuente $[\geq 1/10]$) y dolor musculoesquelético (frecuente $[\geq 1/100$ a $< 1/10]$). El dolor óseo fue generalmente de intensidad leve a moderada, transitorio y en la mayoría de los pacientes puede ser controlado con analgésicos comunes.

En tratamientos iniciales o subsecuentes con Neulastim, se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo erupciones cutáneas, urticaria, angioedema, disnea, eritema, rubor e hipotensión (poco frecuentes $[\geq 1/1.000$ a $< 1/100]$). En pacientes en tratamiento con Neulastim pueden ocurrir reacciones alérgicas graves, incluyendo anafilaxis (poco frecuentes).

Síndrome de Fuga Capilar, el cual puede poner en peligro la vida si se retrasa el tratamiento, se ha notificado como poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia tras la administración de FEC-G.

Esplenomegalia, generalmente asintomática, es poco frecuente.

Se han notificado casos poco frecuentes de ruptura esplénica, incluyendo algunos casos fatales, tras la administración de pegfilgrastim.

Se han notificado reacciones adversas pulmonares poco frecuentes incluyendo neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar. Casos poco frecuentes han resultado en insuficiencia respiratoria o en SDRA, potencialmente mortal.

Se han notificado casos aislados de crisis de células falciformes en pacientes con rasgo de células falciformes o anemia de células falciformes (poco común en pacientes con anemia de células falciformes).

Tabla de reacciones adversas

Los datos incluidos en la tabla de abajo describen las reacciones adversas notificadas durante ensayos clínicos y de notificaciones espontáneas. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		Trombocitopenia ¹ Leucocitosis ¹	Crisis de células falciformes ² ; Esplenomegalia ² ; Ruptura esplénica ²		
Trastornos del sistema inmunológico			Reacciones de hipersensibilidad; Anafilaxis		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Elevación del ácido úrico		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ¹				
Trastornos vasculares			Síndrome de fuga capilar ¹	Aortitis	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo ² ; Reacciones adversas pulmonares (neumonía intersticial, edema pulmonar, infiltrados pulmonares y fibrosis pulmonar) Hemoptisis	Hemorragia pulmonar	
Trastornos gastrointestinales	Náusea ¹				

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas			
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)			Síndrome mielodisplásico ¹ Leucemia mieloide aguda ¹	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Dermatitis de contacto ¹	Síndrome de Sweet (dermatosis neutrofilica febril aguda) ^{1,2} Vasculitis cutánea ^{1,2}	Síndrome de Stevens-Johnson

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor óseo;	Dolor músculo-esquelético (mialgia, artralgia, dolor en las extremidades, dolor en la espalda, dolor músculo-esquelético, dolor en el cuello)			
---	-------------	---	--	--	--

Clasificación MedDRA por órgano o sistema	Reacciones adversas				
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)	Raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	Muy raras (< 1/10.000)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Dolor en el sitio de la inyección ¹ Reacciones en el sitio de aplicación ¹ Dolor torácico no cardíaco	Reacciones en el sitio de la inyección ²		
Exploraciones complementarias			Elevaciones en la lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina ¹ ; Elevaciones transitorias en las pruebas de función hepática para ALT o AST ¹		
Trastornos renales y urinarios			Glomerulonefritis ²		

¹ Ver sección "Descripción de las reacciones adversas seleccionadas" abajo.

² Esta reacción adversa se ha identificado en la monitorización post-comercialización, pero no se ha observado la misma en los ensayos clínicos controlados aleatorizados en adultos. Se ha estimado la frecuencia de la categoría de acuerdo con un cálculo estadístico basado en 1.576 pacientes que recibieron Neulastim en nueve ensayos clínicos aleatorizados.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se han notificado casos poco frecuentes de síndrome de Sweet, aunque en algunos casos las enfermedades hematológicas malignas subyacentes pueden estar relacionadas con su aparición.

Se han notificado acontecimientos poco frecuentes de vasculitis cutánea en pacientes tratados con Neulastim. Se desconoce el mecanismo de aparición de vasculitis en pacientes que reciben Neulastim. De forma inicial o en tratamientos posteriores con Neulastim, se han notificado reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo eritema (poco frecuente), así como también dolor en el sitio de inyección (frecuente).

Se han notificado reacciones en el sitio de aplicación (incluidos eventos como hemorragia, dolor, malestar, hematomas, y eritema) con el uso del On-body Injector.

Se han notificado dermatitis de contacto y reacciones locales en la piel como rash, prurito, y urticaria con el uso del On-body Injector, lo que indica posiblemente una reacción de hipersensibilidad al adhesivo.



Se han notificado casos frecuentes de leucocitosis (Recuento de Glóbulos Blancos (WBC, por sus siglas en inglés) $> 100 \times 10^9/L$).

Elevaciones reversibles leves a moderadas en ácido úrico y en fosfatasa alcalina, sin efectos clínicos asociados; y elevaciones reversibles leves a moderadas en lactato deshidrogenasa, sin efectos clínicos asociados, fueron poco frecuentes en pacientes tratados con Neulastim después de la quimioterapia citotóxica.

Se observó de manera muy frecuente náusea y cefalea en los pacientes tratados con quimioterapia.

Elevaciones poco frecuentes en las pruebas de la función hepática (PFH) para alanina aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST), han sido observadas en pacientes después de recibir tratamiento con pegfilgrastim posterior a la quimioterapia citotóxica. Estas elevaciones son transitorias y retornan al estado basal.

En un estudio epidemiológico en pacientes con cáncer de mama y de pulmón, se ha observado un aumento del riesgo de SMD/LMA luego del tratamiento con Neulastim junto con quimioterapia o radioterapia.

Se han notificado casos frecuentes de trombocitopenia.

Se han notificado casos de síndrome de fuga capilar durante la postcomercialización con el uso de FEC-G. Estos casos ocurrieron generalmente en pacientes con enfermedades neoplásicas malignas avanzadas, sepsis, que reciben múltiples quimioterapéuticos o sometidos a aféresis.

Población pediátrica

La experiencia en niños es limitada. Se ha observado mayor frecuencia de reacciones adversas graves en niños menores, entre 0-5 años (92%) comparado con niños de mayor edad, entre 6-11 años y 12-21 años respectivamente (80% y 67%), y adultos. La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue dolor óseo.

Interacciones:

Debido a la potencial sensibilidad a la quimioterapia citotóxica de las células mieloides en rápida división, Neulastim debe administrarse al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica. En los estudios clínicos, Neulastim se administró de forma segura 14 días antes de la quimioterapia. La administración simultánea de Neulastim con fármacos quimioterapéuticos no ha sido evaluada en pacientes.

En modelos animales la administración simultánea de Neulastim y 5-fluorouracilo (5-FU) u otros antimetabolitos ha mostrado potenciar la mielosupresión.

En los ensayos clínicos no se ha investigado específicamente las posibles interacciones con otros factores de crecimiento hematopoyéticos o con citocinas.

No se ha investigado específicamente la posibilidad de interacción con el litio, que también estimula la liberación de los neutrófilos. No hay evidencia de que dicha interacción sea nociva.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La seguridad y eficacia de Neulastim no han sido evaluadas en pacientes tratados con fármacos quimioterapéuticos de acción mielosupresora retardada, p. ej. nitrosoureas.

No se han realizado estudios específicos de interacción o metabolismo, sin embargo, los ensayos clínicos no han indicado una interacción de Neulastim con cualquier otro medicamento.

Vía de administración: Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

El tratamiento con Neulastim debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en oncología y/o hematología.

Posología

La dosis recomendada de Neulastim es de 6 mg (una jeringa prellenada) por cada ciclo de quimioterapia, administrado a partir de las 24 horas después de la quimioterapia citotóxica. Método de administración

Neulastim se administra subcutáneamente a través de una jeringa prellenada para uso manual o a través de su uso con el On-body Injector de Neulastim, el cual es co-empacado con una jeringa prellenada. Las inyecciones se deben administrar en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Neulastim 6 mg solución inyectable en jeringa prellenada con el On-body Injector

El On-body Injector se debe llenar utilizando la jeringa prellenada coempacada. El On-body Injector se debe aplicar sobre piel intacta, no irritada en la parte posterior del brazo o sobre el abdomen. La parte posterior del brazo solo se debe usar si se dispone de un cuidador que monitoree el estado del On-body Injector. Aproximadamente 27 horas después de que se haya aplicado el On-body Injector sobre la piel del paciente, Neulastim será administrado durante 45 minutos aproximadamente. Una vez que el On-body Injector esté lleno, debe usarse inmediatamente y se puede usar el mismo día que la administración de la quimioterapia citotóxica, siempre y cuando se tome el tiempo de administración para asegurar que el On-body Injector entregue Neulastim al menos 24 horas después de la administración de la quimioterapia citotóxica.

El On-body Injector solo se debe usar con la jeringa prellenada coempacada. Dicha jeringa prellenada que viene en el mismo empaque contiene solución adicional para compensar el líquido residual retenido en el On-body Injector después de la entrega.

Si la jeringa prellenada coempacada con el On-body Injector se usa para administrar manualmente una inyección subcutánea, el paciente recibirá más de la dosis recomendada.

Si la jeringa prellenada para administración manual se usa con el On-body Injector, el paciente puede recibir menos de la dosis recomendada.

Población pediátrica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se ha establecido aún la seguridad y eficacia de Neulastim en niños. En secciones posteriores se describen los datos disponibles, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia renal

No se recomienda modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal, incluyendo aquellos con insuficiencia renal crónica terminal.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008330 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.11, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión No. 6 de enero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211163991
- Información para prescribir versión No. 6 de enero de 2021 allegado mediante radicado No. 20211163991
- Instructivo de uso Profesional de la Salud y paciente Versión No. 3 de abril de 2020 allegado mediante radicado No. 20201187165

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.10. BRONCHO VAXOM CAPSULAS

Expediente : 5581
Radicado : 20201157170 / 20211191348
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 7 mg de Liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenza*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Inmunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Adultos y niños mayores de 12 años:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 cápsula diaria en ayunas durante 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009068 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.8, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 31.03.2020 allegado mediante radicado No. 20201157170

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.11. BRONCHO VAXOM NIÑOS

Expediente : 24275
Radicado : 20201157838 / 20211191418
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada cápsula dura contiene 3,5 mg de liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: Haemophilus influenzae, Streptococcus (Diplococcus) pneumoniae, Klebsiella pneumoniae y ozaenae, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes y sanguinis (viridans), Moraxella (Branhamella/Neisseria) catarrhalis.

Forma farmacéutica: Cápsula dura

Indicaciones:

Immunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Pediatría (Niños de 6 meses a 12 años):

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación:

1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®

Niños en ayunas durante 10 días consecutivo al mes durante un periodo total de 3 meses.

Tratamiento de episodios agudos: 1 cápsula diaria de Broncho- Vaxom®

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Nota: en caso de que el niño tenga dificultad en tragar la cápsula, esta puede abrirse y verter su contenido en una bebida (agua, zumo de fruta, leche, etc.). En este caso los sobres están mejor adaptados a la utilización en pediatría.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009069 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.9, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 31.03.2020 allegado mediante radicado No. 20201157838

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.12. BRONCHO VAXOM NIÑOS SOBRES

Expediente : 19942558
Radicado : 20201157118 / 20211190926
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Química Suiza Colombia S.A.

Composición:

Cada sobre contiene 3,5 mg de Liofilizado estandarizado om-85 correspondiente a: lisados bacterianos liofilizados de: *Haemophilus influenzae*, *Diplococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* y *viridans*, *Neisseria catarrhalis*

Forma farmacéutica: Polvo para reconstituir a solución oral

Indicaciones:

Immunoterapia: prevención de infecciones recurrentes de las vías respiratorias y exacerbaciones infecciosas agudas de la bronquitis crónica. Adyuvante en el tratamiento de las infecciones agudas de las vías respiratorias.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a los principios activos o excipientes de Broncho-Vaxom® indicados en la composición.

Precauciones y advertencias: puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones y advertencias:

Broncho-Vaxom® puede provocar reacciones de hipersensibilidad. Si se presentaran reacciones alérgicas o signos de intolerancia, el tratamiento debe suspenderse de inmediato.

Reacciones adversas:

Los efectos adversos informados se clasifican a continuación según su frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($< 1/10, \geq 1/100$), no común ($< 1/100, \geq 1/1\ 000$), raro ($< 1/1\ 000, \geq 1/10\ 000$), muy raro ($< 10\ 000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmune

No común: hipersensibilidad (erupción, urticaria eritematosa, edema palpebral, edema facial, prurito generalizado, disnea).

Frecuencia no conocida: angioedema.

Trastornos del sistema nervioso

Común: dolor de cabeza.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Común: tos.

Trastornos gastrointestinales

Común: diarrea, dolor abdominal.

No común: náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Común: sarpullido.

No común: eritema, rash eritematoso, rash generalizado, prurito.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

No común: fatiga, edema periférico.

Raro: fiebre

En caso de trastornos gastrointestinales persistentes, debe interrumpirse el tratamiento.

En el caso de reacciones cutáneas y problemas respiratorios persistentes, el tratamiento debe interrumpirse pues puede constituir una reacción alérgica.

Interacciones:

Hasta el momento no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Dosificación y Grupo etario:

Niños de 6 meses a 12 años:

Tratamiento preventivo y/o terapia de consolidación: 1 sobre de Broncho-Vaxom®

Niños en ayunas durante 10 días consecutivos al mes durante un período total de 3 meses. Tratamiento de episodios agudos: 1 sobre por día de Broncho-Vaxom® Niños en ayunas hasta la desaparición de los síntomas (cómo mínimo durante 10 días). En aquellos casos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



en los que se necesiten antibióticos, la administración de Broncho-Vaxom® debe combinarse preferiblemente desde el inicio de la terapia.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la seguridad y eficacia de pacientes pediátricos menores a 6 meses de edad.

Uso en poblaciones especiales:

Insuficiencia renal y/o hepática: no se encuentran disponibles datos relacionados a seguridad y eficacia de Broncho-Vaxom® en estos pacientes.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009067 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.6, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Prospecto para el paciente allegado mediante radicado No. 20211190926

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.13 HYPERRAB®

Expediente : 20053162
Radicado : 20191130043 / 20201174399 / 20211191036
Fecha : 21/09/2021
Interesado : Grifols Therapeutics Inc
Composición:

Cada vial por 2 mL contiene 16,5% de proteínas de Inmunoglobulina Humana con potencia antirrábica 300,00UI

Forma farmacéutica: Solución Inyectable

Indicaciones:

Hyperrab® se encuentra indicado para la inmunización pasiva contra el virus de la rabia después de una exposición o mordedura por animales. Simultáneamente la administración de una vacuna para la inmunización activa contra la Rabia.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a alguno de los componentes. Se desconoce la seguridad de este producto en mujeres embarazadas y en población pediátrica.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Precauciones:

General

HyperRAB S/D no debe ser administrado intravenosamente debido al potencial para reacciones serias. Aunque las reacciones sistémicas a las preparaciones de inmunoglobulina son raras, debe tenerse disponible epinefrina para el tratamiento de síntomas anafilactoides agudos.

Otros anticuerpos en la preparación de HyperRAB S/D pueden interferir con la respuesta a vacunas vivas tales como aquellas contra el sarampión, parotiditis, polio o rubéola. Por tanto, la inmunización con vacunas vivas no debe ser administrada dentro de 3 meses después de la administración de HyperRAB S/D.

Embarazo

No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Advertencias

La Inmunoglobulina antirrábica (Humana) — HyperRAB® S/D es hecho a partir de plasma humano. Los productos hechos a partir de plasma humano pueden contener agentes infecciosos, tales como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt - Jakob (CJD) que pueden causar enfermedad. El riesgo de que dichos productos transmitan un agente infeccioso ha sido reducido mediante la selección de los donantes de plasma en busca de exposición previa a ciertos virus, haciendo pruebas en busca de la presencia de ciertas infecciones virales en curso, y mediante la inactivación y/o remoción de ciertos virus. A pesar de estas medidas, dichos productos pueden aún potencialmente transmitir enfermedades. También existe la posibilidad de que agentes infecciosos desconocidos puedan encontrarse presentes en dichos productos. Los individuos que reciben infusiones de productos de sangre o plasma pueden desarrollar signos y/o síntomas de ciertas infecciones virales, particularmente hepatitis C. TODA infección que un médico considere que ha sido posiblemente transmitida por este producto debe ser reportada por el médico o por otro proveedor de cuidados de salud a Grifols.

El médico debe discutir los riesgos y beneficios de este producto con el paciente, ante de prescribirlo o administrarlo al paciente.

HyperRAB S/D debe ser administrado con cautela a pacientes con historial de reacciones alérgicas sistémicas previas después de la administración de preparaciones de inmunoglobulina humana.

El médico tratante que desee administrar HyperRAB S/D a personas con deficiencia aislada de inmunoglobulina A (IgA) debe sopesar los beneficios de la inmunización contra el riesgo potencial de reacciones de hipersensibilidad. Dichas personas tienen mayor posibilidad de desarrollar anticuerpos a IgA y pudieran presentar reacciones anafilácticas a la administración subsiguiente de productos de sangre que contengan IgA.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Al igual que con todas las preparaciones administradas por vía intramuscular, pueden encontrarse complicaciones de sangrado en pacientes con trombocitopenia u otro trastorno hemorrágico.

Reacciones adversas:

En ocasiones puede observarse dolor en el sitio de inyección y ligeras elevaciones en la temperatura. En pacientes con deficiencia de inmunoglobulina se ha presentado ocasionalmente sensibilización a inyecciones repetidas. Edema angioneurótico, erupción de la piel, síndrome nefrótico, y choque anafiláctico han sido raramente reportados después de la inyección intramuscular, de manera que una relación causal entre la inmunoglobulina y estas reacciones no es clara.

Interacciones:

No debe administrarse dosis repetidas de HyperRAB S/D una vez que el tratamiento con la vacuna ha sido iniciado ya que esto pudiera impedir la expresión completa de la inmunidad activa esperada de la vacuna antirrábica.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

La vacuna antirrábica e HyperRAB® S/D deben ser administrados a todas las personas de las que se sospeche exposición a la rabia con una excepción: las personas que han sido previamente inmunizadas con vacuna contra la rabia y que tienen un título adecuado confirmado de anticuerpos contra la rabia deben recibir sólo la vacuna. HyperRAB® S/D debe ser administrado tan pronto como sea posible después de la exposición, pero puede ser administrado hasta el octavo día después de que se dio la primera dosis de vacuna.

Las recomendaciones para el uso de inmunización pasiva y activa después de la exposición a un animal sospechoso de tener rabia han sido detalladas por el Comité Asesor Sobre Prácticas de Inmunización (ACIP) del Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos. Cada exposición a una posible infección por rabia debe ser evaluada individualmente.

La dosis recomendada para HyperRAB S/D es de 20 UI/kg (0.133 mL/kg) de peso corporal administrada preferiblemente el momento de la primera dosis de vacuna. Puede también administrarse durante el período comprendido hasta el 7º día después que se ha administrado la primera dosis de vacuna. De ser anatómicamente factible, hasta la dosis completa de HyperRAB S/D debe ser exhaustivamente infiltrada en el área alrededor de la herida y el resto debe ser administrado intramuscularmente en el músculo deltoides de la parte superior del brazo o en la cara lateral del músculo del muslo. La región glútea no debe ser usada como sitio de inyección debido al riesgo de lesión al nervio ciático. HyperRAB S/D nunca debe ser administrado en la misma jeringa o aguja o en el mismo sitio anatómico que la vacuna.

Esquema de profilaxis antirrábica postexposición—Estados Unidos, 1999

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Estatus de vacunación	Tratamiento	Régimen *
No previamente vacunado	Limpieza de la herida	Todo tratamiento <u>postexposición</u> debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De encontrarse disponible, un agente <u>virucida</u> , tal como la solución de yoduro de <u>povidona</u> , debe ser utilizado para irrigar las heridas.
	RIG	Administre 20 UI/kg de peso corporal. De ser anatómicamente factible, la dosis completa debe ser infiltrada alrededor de la(s) herida(s) y cualquier volumen remanente debe ser administrado IM en un sitio anatómico distante de la <u>administración</u> de la vacuna. Además, no debe administrarse RIG en la misma <u>jeringa</u> que la vacuna. Debido a que RIG pudiera suprimir parcialmente la producción activa de anticuerpos, no debe administrarse más que la dosis recomendada.
	<u>Vacuna</u>	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área <u>deltóidea</u> †), una en cada uno de los días 0 ‡, 3, 7, 14, y 28.
Previamente vacunado †	Limpieza de la herida	Todo tratamiento <u>postexposición</u> debe comenzar con la inmediata y exhaustiva limpieza de todas las heridas con agua y jabón. De <u>encontrarse disponible</u> , un agente <u>virucida</u> , tal como la solución de yoduro de <u>povidona</u> , debe ser utilizado para <u>irrigar las heridas</u> .
	RIG	No debe administrarse RIG.
	<u>Vacuna</u>	HDCV, RVA, o PCEC 1.0 mL, IM (área <u>deltóidea</u> †), una en cada uno de los días 0 ‡ y 3.

HDCV = vacuna de células diploides humana; PCEC = vacuna purificada de células de embrión de pollo; RIG= inmunoglobulina

antirrábica; RVA = vacuna antirrábica adsorbida; IM, intramuscular

* Estos regímenes son aplicables para todos los grupos de edad, incluyendo niños.

† El área deltóidea es el único lugar aceptable de vacunación para adultos y niños mayores. Para niños más jóvenes, puede utilizarse la cara lateral del muslo. La vacuna nunca debe ser administrada en el área glútea.

‡ El día 0 es el día en que se administró la primera dosis de vacuna.

¶ Cualquier persona con historial de vacunación preexposición con HDCV, RVA, o PCEC; profilaxis postexposición previa con HDCV, RVA, o PCEC; o vacunación previa con cualquier otro tipo de vacuna antirrábica e historial documentado de respuesta de anticuerpos a la vacunación previa.

Embarazo No se ha conducido estudios sobre reproducción en animales con HyperRAB S/D. También se desconoce si HyperRAB S/D pudiera ocasionar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o si pudiera afectar la capacidad para la reproducción. HyperRAB S/D debe ser administrado a una mujer embarazada sólo si es claramente necesario.

Uso pediátrico: La seguridad y efectividad en la población pediátrica no han sido establecidas.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021038216 del 06 de septiembre de 2021, en el sentido de:

Revocar en todas y cada una de sus partes la Resolución No. 2021038216 de 6 de septiembre de 2021, por medio de la cual ese despacho negó la solicitud de evaluación farmacológica del Registro Sanitario de la referencia.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Aprobar la solicitud de evaluación farmacológica para el producto Hyperrab a favor de Grifols Therapeutics LLC.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.14. HYLASE DESSAU 150 U.I. POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUIR A SOLUCION PARA ADMINISTRACIÓN OFTÁLMICA

Expediente : 20012313
Radicado : 20201037355 / 20211049616 / 20211061172 / 20211073234 / 20211129123 / 20211163971 / 20211171619 / 20211180552 / 20211195494
Fecha : 24/09/2021
Interesado : Advance Scientific de Colombia S.A.S

Composición: Cada vial de contiene 150 - 195 U.I. de Hialuronidasa.

Forma farmacéutica: Polvo liofilizado para reconstituir a solución oftálmica

Indicaciones:

Está indicado como coadyuvante en cirugía oftalmológica de cataratas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Precauciones y advertencias:

Hipersensibilidad a la hialuronidasa o proteínas bovinas. Se debe evitar su uso en pacientes con lesiones cardíacas congénitas, congestión venosa o síntomas de shock. El uso durante el embarazo queda a criterio médico.

Reacciones adversas:

Al igual que todos los medicamentos, HYLASE® "Dessau" 150 U. I. puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La evaluación de los efectos adversos se basa en las siguientes frecuencias de aparición:

Muy frecuente:	más de 1 de cada 10 pacientes tratados
Frecuente:	1-10 pacientes de cada 100 tratados
Ocasionalmente:	1-10 pacientes de cada 1000 tratados
Raro:	1-10 pacientes de cada 10.000 tratados
Muy raro:	menos de 1 paciente de cada 10.000 tratados
Frecuencia no conocida:	no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Trastornos del sistema inmunológico

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Tras la aplicación de HYLASE® "Dessau" 150 U.I. rara vez se experimentan reacciones alérgicas, éstas pueden acompañarse rara vez de un síntoma de shock.

Informe a su médico inmediatamente si aparecen los siguientes síntomas:

- Dolor pectoral o estenocardia
- Vértigo
- Taquicardia o pulso cardiaco acelerado
- Dificultad para respirar o disnea
- La piel se despelleja, hay urticaria o picor
- Hinchazón de la cara, labios, cuello, orejas, brazos o piernas
- Estenosis de la garganta

Debe comunicar los siguientes síntomas a su médico tan pronto como sea posible:

- Ligeras inflamaciones, erupciones o dolores
- Nauseas o vómito

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

- Las infecciones existentes pueden intensificarse por la aplicación de hialuronidasa.
- En raros casos sucede un aumento de la temperatura, la pérdida de implantación de los dientes o la intensificación de la hemorragia menstrual.
- Se han comunicado en casos individuales desagradables dolores durante la inyección con la aplicación de hialuronidasa.

No existen informes sobre intoxicaciones tras la administración de HYLASE® "Dessau" 150 U.I

Instrucciones sobre medidas de emergencia, síntomas y contramedidas

Las medidas de emergencia/antídotos se guían por los síntomas que suceden como efectos no deseados y son aplicadas por el personal médico. Se recomiendan en relación a los síntomas generales que suceden en el contexto de reacciones alérgicas a HYLASE® "Dessau".

Síntomas	Contramedidas
Síntomas subjetivos (náuseas etc.)	Interrupción de las inyecciones
Síntomas dérmicos (la piel se despelleja, urticaria, etc.)	Antihistamínicos
Taquicardia, caída de presión Riva-Rocci (<90 mm Hg sist.)	Corticosteroides i.v. (p.ej., 100 a 200 mg de prednisolona)
Disnea, shock	Perfusión de adrenalina, oxígeno, corticosteroides a altas dosis i.v. (hasta 1 g de prednisolona), reposición de volúmenes
Paro cardiaco o respiratorio	Reanimación

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto informe a su médico o farmacéutico.

Interacciones:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

El efecto de aceleración de la resorción de HYLASE® "Dessau" se puede reducir o inhibir con un tratamiento simultáneo con las siguientes sustancias medicinales:

Fármacos antihistamínicos, derivados del ácido salicílico, heparina, morfina, condroitin sulfato B, ácido coleico, dicumarol, vitamina C, flavonoides. HYLASE® "Dessau" es incompatible con detergentes sulfonados e iones de metales pesados (Fe, Mn, Cu, Zn, Hg).

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Otras sustancias medicinales pueden producir un aumento de los efectos de HYLASE® "Dessau" p.ej., la adrenalina, la histamina, el calcio y los fosfatos aumentan la actividad dependiente de pH y temperatura de la enzima.

La mezcla con soluciones de adrenalina o heparina puede producir turbidez. La recomendación es por lo tanto inyectar estos preparados por separado cuando están combinados.

Uso de Hylase® "Dessau" 150 U. I. con los alimentos y bebidas

No debe beber alcohol antes de, durante y directamente después de un tratamiento con HYLASE® "Dessau" puesto que la preparación aumenta la acción del alcohol.

Vía de administración: Conjuntival

Dosificación y Grupo etario:

No se dispone de datos de estudios para pacientes que generalmente están subrepresentados, como embarazadas o mujeres que amamantan, pacientes con insuficiencia hepática, cardiovascular o renal, pacientes inmunocomprometidos, niños. Esta falta de datos del estudio se evaluó como que no afecta la especificación de seguridad del producto destinado a administración única en las indicaciones dadas.

Los pacientes con indicaciones oftalmológicas estaban en el rango de 23 a 89 años, la mayoría de ellos 60 años y mayores.

Los voluntarios sanos eran de menor edad, es decir, de 18 a 40 años.

Condición de venta:

Venta con fórmula médica

Uso institucional

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2020016786 emitido mediante Acta No. 13 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355
- Información para prescribir V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355
- Instructivo de uso V03 marzo 2018 allegado mediante radicado No. 20201037355

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.15. GARDASIL® 9 VACUNA RECOMBINANTE NONAVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Expediente : 20093269
Radicado : 20211201777
Fecha : 04/10/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada dosis de 0,5mL contiene aproximadamente 30 mcg de Proteína L1 VPH 6, 40 mcg de proteína L1 VPH 11, 60 mcg de proteína L1 VPH 16, 40 mcg de proteína L1 VPH 18, 20 mcg de proteína L1 VPH 31, 20 mcg de proteína L1 VPH 33, 20 mcg de proteína L1 VPH 45, 20 mcg proteína L1 VPH 52 y 20 mcg de proteína L1 VPH 58.

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

GARDASIL® 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
 - Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11
- Y las infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
 - Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
 - Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
 - Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
 - NIV grado 1 y NIVa grado 1
 - Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3

GARDASIL® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de cáncer anal, lesiones anales precancerosas o displásicas; lesiones en genitales externos (incluyendo verrugas genitales); e infecciones persistentes causadas por el VPH.

GARDASIL® 9 esta indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
 - Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11
- E infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3.

Contraindicaciones:

GARDASIL® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad ya sea a GARDASIL® 9 o a GARDASIL® o a cualquiera de los ingredientes inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL® 9 o GARDASIL® no deben recibir dosis adicionales de GARDASIL® 9.

Precauciones y advertencias:

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con GARDASIL® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones activas en genitales externos; de cánceres cervical, vulvar, vaginal o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por VPH.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas poco frecuentes después de administrar la vacuna.

Puede haber un síncope (desvanecimiento) posterior a cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Ha ocurrido síncope, algunas veces asociado con caída, después de la vacunación contra VPH. Por lo tanto, los vacunados deben permanecer en observación cuidadosa durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL® 9.

La decisión de administrar o posponer la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su etiología. La febrícula por sí misma y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no son en general contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa.

Esta vacuna debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que puede ocurrir hemorragia después de la inyección intramuscular en estos individuos.

Reacciones adversas:

Experiencia de Estudios Clínicos

Experiencia de Estudios Clínicos con GARDASIL® 9 y GARDASIL® La seguridad de GARDASIL® 9 fue evaluada en 7 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) que incluyeron 15,776 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL® 9 y tuvieron seguimiento para evaluar la seguridad. Los protocolos 001 y 009 incluyeron 7,378 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL® y tuvieron seguimiento para evaluar la seguridad. Las vacunas se administraron el día de su ingreso y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses más tarde. La seguridad se evaluó mediante monitoreo apoyado en una bitácora o tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por las siglas en inglés para vaccinationreport card) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 o GARDASIL®.

Los individuos a quienes se monitoreó usando vigilancia apoyada por VRC incluyeron 9,102 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, 1,394 niños y hombres de 16 a 26 años de edad y 5,280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3,481 niñas y 1,799 niños) en el momento del ingreso que recibieron GARDASIL® 9; y 7,078 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad en el momento del ingreso que recibieron GARDASIL®.

También se evaluó la seguridad en un estudio clínico que incluyó a 640 mujeres de 27 a 45 años de edad y 570 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron GARDASIL® 9. El perfil de seguridad de GARDASIL® 9 fue comparable entre los dos grupos de edad

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones Adversas Sistémicas y del Sitio de Inyección en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de GARDASIL® 9 o GARDASIL® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (GARDASIL® 9 = 0,1% vs. GARDASIL® <0,1%) descontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre GARDASIL® 9 y GARDASIL® en mujeres, hombres, niñas y niños.

Tabla 1: Reacciones Adversas sistémicas y en el Sitio de Inyección Relacionadas con la Vacuna Reportadas en una Frecuencia $\geq 1\%$ en individuos que recibieron GARDASIL® 9 de todos los Estudios Clínicos

Reacción Adversa	Sujetos de 9 a 28 años de edad
	GARDASIL® 9 (N=15,776) %
Reacciones Adversas del Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)	
Dolor†	83.2
Hinchazón†	38.1
Eritema†	30.8
Prurito	4.0
Contusiones	1.6
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)	
Cefaléa	13.2
Pirexia	6.1
Náuseas	3.2
Mareo	2.3
Fatiga	1.9

*Datos de los Protocolos 001,002, 003, 005, 006, 007, 009

†Especifica una reacción adversa solicitada

N=número de sujetos vacunados con seguimiento de seguridad

Tabla 2: Reacciones Adversas del Sitio de Inyección y Sistémicas Relacionadas con la Vacuna Reportadas con una Frecuencia $\geq 1\%$ para GARDASIL® 9 Comparado con GARDASIL® de Dos Estudios Clínicos*



Reacción Adversa	Mujeres 16 a 26 años de edad		Niñas 9 a 15 años de edad	
	GARDASIL® 9 (N=7071) %	GARDASIL® (N=7078) %	GARDASIL® 9 (N=299) %	GARDASIL® (N=300) %
Reacciones Adversas dente el Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)				
Dolor†	89.9	83.5	89.3	88.3
Inflamación†	40.0	28.8	47.8	36.0
Eritema†	34.0	25.6	34.1	29.3
Prurito	5.5	4.0	4.0	2.7
Contusiones	1.9	1.9	‡	‡
Masa	1.3	0.6	‡	‡
Hemorragia	1.0	0.7	1.0	2.0
Hematoma	0.9	0.6	3.7	4.7
Calor	0.8	0.5	0.7	1.7
Induración	0.8	0.2	2.0	1.0
Reacción	0.6	0.6	0.3	1.0
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)				
Cefaléa	14.6	13.7	11.4	11.3
Pirexia	5.0	4.3	5.0	2.7
Náuseas	4.4	3.7	3.0	3.7
Mareo	3.0	2.8	0.7	0.7
Fatiga	2.3	2.1	0.0	2.7
Diarrea	1.2	1.0	0.3	0.0
Mialgia	1.0	0.7	0.7	0.7
Dolor orofaríngeo	1.0	0.6	2.7	0.7
Dolor abdominal superior	0.7	0.8	1.7	1.3
Infección del tracto respiratorio superior	0.1	0.1	0.3	1.0

*Los datos de las mujeres son del Protocolo 001 y los datos de las niñas son del Protocolo 009.

†Especifica una reacción adversa solicitada

‡No hay reportes de contusiones en el sitio de inyección o masa en niñas.

N=número de sujetos vacunados

Reacciones Adversas Sistémicas y en el Sitio de Inyección Solicitadas, en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, inflamación y eritema fueron reacciones solicitadas usando la vigilancia asistida por VRC durante los 5 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 durante los estudios clínicos. En la Tabla 3 se muestran la incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de 5 días después de cada dosis de GARDASIL® 9.

Tabla 3: Evaluación Pos-dosis de Reacciones Adversas Solicitadas Sistémicas o en el Sitio de Inyección por Incidencia y Gravedad de Todos los Estudios Clínicos* (1 a 5 Días Posvacunación)



Reacción Adversa Sistémica Solicitada	Severidad	Dosis 1 N = 15,614 %	Dosis 2 N = 15,243 %	Dosis 3 N = 15,062 %	Cualquier Dosis N = 15,676 %
Temperatura	< 37,8 °C (100.0 °F)	97.1	97.4	96.9	92.5
	≥ 37,8 °C (100.0 °F) < 38,9 °C (102.0 °F)	2.5	2.3	2.5	6.3
	≥ 38,9 °C (102.0 °F) < 39,9 °C (103.8 °F)	0.3	0.3	0.5	1.1
	≥ 39,9 °C (103.8 °F) < 40,9 °C (105.6 °F)	0.1	0.1	0.1	0.2
	≥ 40,9 °C (105.6 °F)	0.0	0.0	0.0	0.0
Reacción adversa del sitio de inyección solicitada	Severidad	Dosis 1 N = 15,773	Dosis 2 N = 15,549	Dosis 3 N = 15,378	Cualquier dosis N = 15,776
Dolor	Leve	52.3	46.7	44.4	51.1
	Moderado	10.8	15.1	16.7	28.5
	Grave	0.6	1.4	2.1	3.5
Hinchazón†	Leve	9.6	14.7	17.9	24.8
	Moderado	1.7	3.7	4.6	7.3
	Grave	0.8	1.6	2.5	4.0
Eritema‡	Leve	8.7	13.6	16.1	24.7
	Moderado	0.9	2.0	2.5	4.4
	Grave	0.2	0.5	1.1	1.7

*Datos de los Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009

†Intensidad de la inflamación y eritema medida por tamaño (pulgadas):

Leve = 0 a ≤1; Moderado = >1 a ≤2; Grave = >2.

N=Número de individuos con seguimiento de seguridad

Experiencia de Estudios Clínicos para GARDASIL® 9 en Mujeres Vacunadas Previamente con GARDASIL®

Un estudio clínico (Protocolo 006) evaluó la seguridad de GARDASIL® 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de GARDASIL®. El intervalo de tiempo entre la última inyección de GARDASIL® y la primera inyección de GARDASIL® 9 varió de aproximadamente 12 a 36 meses. A las mujeres se les administró GARDASIL® 9 o solución salina placebo y la seguridad se evaluó usando vigilancia apoyada en VRC durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 o placebo salino en estas mujeres. Las mujeres que fueron monitoreadas incluyeron a 608 personas que recibieron GARDASIL® 9 y 305 personas que recibieron placebo salino. Pocas (0.5%) mujeres que recibieron GARDASIL® 9 descontinuaron debido a reacciones adversas. Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre las receptoras de GARDASIL® 9 con una frecuencia de al menos 1.0% y también con una frecuencia mayor que la observada entre las receptoras de placebo salino se muestran en la Tabla 4. En general, el perfil de seguridad fue similar entre las mujeres vacunadas con GARDASIL® 9 que fueron vacunadas previamente con GARDASIL® y aquellas que no habían sido expuestas a la vacunación contra VPH.

Tabla 4: Reacciones Adversas del Sitio de Inyección y Sistémicas Relacionadas con la Vacuna Reportadas con una Frecuencia ≥ 1% y Mayor que Placebo de Solución Salina para GARDASIL® 9 en Niñas y Mujeres de 12 a 26 años que habían sido Vacunadas Previamente con GARDASIL®*

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacción Adversa	GARDASIL® 9 (N=608) %	PLACEBO DE SOLUCIÓN SALINA (N=305) %
Reacciones Adversas en el Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)		
Dolor†	90.3	38.0
Inflamación†	49.0	5.9
Eritema†	42.3	8.5
Prurito	7.7	1.3
Hematoma	4.8	2.3
Reacción	1.3	0.3
Masa	1.2	0.7
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)		
Cefaléa	19.6	18.0
Pirexia	5.1	1.6
Náuseas	3.9	2.0
Mareo	3.0	1.6
Dolor abdominal superior	1.5	0.7
Influenza	1.2	1.0

*Los datos para GARDASIL® 9 y Placebo son del Protocolo 006.

†Especifica una reacción adversa solicitada

N=número de sujetos vacunados

Experiencia de Estudios Clínicos para la Administración Concomitante de GARDASIL® 9 con Otras Vacunas

En estudios clínicos se evaluó la seguridad de GARDASIL® 9 administrada simultáneamente con otras vacunas.

Hubo un incremento en la hinchazón en el sitio de inyección reportada para GARDASIL® 9 cuando GARDASIL® 9 se administró simultáneamente con la Vacuna contra Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Poliomiélitis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido) (dTap-IPV), Vacuna de Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Tosferina Acelular Adsorbida (Tdap) y Vacuna de Polisacáridos Meningocócicos (Grupos A, C, Y y W- 135) Conjugada con Toxoide Diftérico, en comparación con la vacunación no simultánea. La mayoría de la inflamación en el sitio de inyección observada con la administración concomitante con otras vacunas se reportó como de intensidad leve a moderada.

Experiencia Post-comercialización

Las experiencias adversas post-comercialización fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo tanto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

El perfil de seguridad de GARDASIL® 9 y de GARDASIL® es similar. La experiencia adversa post-comercialización con GARDASIL® es relevante para GARDASIL® 9 puesto que las vacunas son similares en cuanto a composición y contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

GARDASIL® 9

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, se han reportado de forma espontánea las siguientes experiencias adversas durante el uso post-aprobación de GARDASIL® 9:

Trastornos del sistema nervioso: síncope a veces acompañado por movimientos tónico-clónicos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos gastrointestinales: vómito.

GARDASIL®

Adicionalmente, se han reportado de forma espontánea las siguientes experiencias adversas post-comercialización para GARDASIL®:

Infecciones e infestaciones: celulitis.

Trastornos de sangre y sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo, y urticaria.

Trastornos del sistema nervioso: encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, malestar.

Interacciones:

Uso con Otras Vacunas

Los resultados de estudios clínicos indican que GARDASIL® 9 puede administrarse de manera simultánea (en un sitio de inyección distinto) con Menactra [Vacuna de Polisacáridos de Meningococos (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada con Toxoide Diftérico], Adacel [Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap)], y Repevax [Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Vacuna contra la Poliomiелitis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido) (dTap-IPV).

Uso con Anticonceptivos Hormonales

En 7,269 mujeres (entre 16 a 26 años de edad, de los Protocolos 001 y 002), 60.2% usaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunes específicas de tipo a GARDASIL® 9.

Uso con Esteroides

Los tratamientos inmunosupresores, incluyendo radiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, y corticosteroides (usados a dosis mayores que las fisiológicas), pueden reducir la respuesta inmune a las vacunas.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Dosis

GARDASIL® 9 se debe administrar por vía intramuscular en 3 dosis individuales de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Debe alentarse a los individuos para que se adhieran al esquema de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos se ha demostrado eficacia en individuos que

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. La segunda dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Todas las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año.

Alternativamente, en individuos de 9 a 14 años de edad, GARDASIL® 9 se puede administrar de acuerdo con un esquema de 2 dosis; la segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de vacuna es administrada antes de los 5 meses después de la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

El uso de GARDASIL®9 debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Método de administración

GARDASIL® 9 debe administrarse por vía intramuscular en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral y superior del muslo.

GARDASIL® 9 no se debe inyectar intravascularmente. No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estos métodos de administración no son recomendados.

Administración de GARDASIL® 9 en individuos Que Han Sido Vacunados Previamente con GARDASIL®.

Se recomienda que los individuos quienes recibieron la primera dosis de GARDASIL®9 completen el curso de la vacunación con GARDASIL®9.

No se realizaron estudios para GARDASIL 9 utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de vacunas contra VPH.

Si se toma la decisión de administrar GARDASIL® 9 después de recibir 3 dosis de GARDASIL®, debe haber un intervalo de al menos 12 meses entre la terminación de la vacunación con GARDASIL® y el inicio de la vacunación con GARDASIL® 9.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 032020 rev 062021 allegado mediante radicado No. 20211201777
- Información para prescribir versión 032020 rev 062021 allegado mediante radicado No. 20211201777

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.16. VAQTA ® 50 U VACUNA CONTRA LA HEPATITIS A (PURIFICADA E INACTIVADA)

Expediente : 20019145

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Radicado : 20211175916
Fecha : 01/09/2021
Interesado : Merck Sharp & Dohme Corp.

Composición:

Cada mL contiene 50 U de Virus de Hepatitis A purificado e inactivado

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Vaqta® está indicado para la vacunación contra la infección causada por el virus de la Hepatitis A.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna.

Precauciones y advertencias: Las personas que desarrollen síntomas que sugieran hipersensibilidad después de la inyección de VAQTA® no deben recibir ninguna inyección posterior de la vacuna.

Use con precaución en individuos sensibles al látex, ya que el tapón del vial contiene caucho de látex natural seco que puede causar reacciones alérgicas.

Si VAQTA® se utiliza en individuos con tumores malignos o en personas que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor o que estén, de alguna forma, inmunocomprometidas, puede no obtenerse la respuesta inmunológica esperada.

VAQTA® no tiene capacidad para prevenir la hepatitis causada por agentes infecciosos diferentes al virus de la hepatitis A. Debido al largo período de incubación de la hepatitis A (aproximadamente 20-50 días), es posible la presencia de una infección por hepatitis A no reconocida en el momento de administrar la vacuna. En esos individuos, la vacuna puede no prevenir la hepatitis A.

Como con cualquier otra vacuna, debe disponerse de los medios para el tratamiento adecuado, incluyendo epinefrina, para su uso inmediato en el caso de que se produzca una reacción anafilactoide o anafiláctica.

Se puede administrar VAQTA® por vía subcutánea si se lo considera clínicamente adecuado (por ejemplo, personas con desórdenes sanguíneos que presenten riesgo de hemorragia), aunque la cinética de la seroconversión es mas lenta para la primera dosis subcutánea de VAQTA® en comparación con los datos históricos de la administración intramuscular.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con VAQTA® puede no resultar en una respuesta protectora en todos los vacunados susceptibles.

Una infección aguda o una enfermedad febril pueden dar lugar a un aplazamiento en la utilización de VAQTA®, excepto cuando, según la opinión del médico, la no aplicación de la vacuna conlleva un riesgo mayor.

Reacciones adversas:

Estudios Clínicos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Niños – Entre los 12 Meses a 23 meses de edad

En cinco estudios clínicos combinados que incluyeron (Protocolos 043, 057, 066, 067 y 068) 4374 niños entre 12 a 23 meses de edad recibieron una o dos dosis de aproximadamente 25 U de VAQTA®. Fuera de los 4374 niños que recibieron VAQTA®, 3885 (el 88.8%) niños recibieron dos dosis de VAQTA®, con 1250 (el 32.2%) de estos niños recibiendo VAQTA® concomitantemente con otras vacunas. Los niños fueron monitoreados por reacciones adversas en el sitio de inyección y altas temperaturas durante un período de 5 días después de la vacunación y eventos adversos sistémicos durante un período de 14 días siguientes a la vacunación.

La reacción adversa en el sitio de inyección más frecuentemente reportada después de cualquier dosis de VAQTA® fue dolor/sensibilidad/inflamación en el sitio de inyección. Los datos a partir de tres de los cinco protocolos (066, 067 y 068) fueron combinados ya que estos tres estudios específicamente indujeron resultados sobre eritema, dolor/sensibilidad/inflamación e hinchazón del sitio de inyección diariamente del Día 1 al Día 5 posteriores a la vacunación, mientras que los protocolos 043 y 057, no.

Los eventos adversos sistémicos más comunes entre los receptores de VAQTA® sola o VAQTA® administrada concomitantemente con otras vacunas, fueron: Pirexia (fiebre >37°C o estado febril) e irritabilidad. Las tasas de todos los otros eventos adversos sistémicos fueron comparables entre receptores de VAQTA® sola y receptores de VAQTA® administrada concomitantemente con otras vacunas.

Los datos de los cinco protocolos fueron combinados como métodos similares para recolección de los eventos adversos sistémicos.

Los eventos adversos que fueron observados entre los receptores de VAQTA® sola o receptores de VAQTA® administrada concomitantemente con vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B a una frecuencia de al menos 1% e independientemente de su causalidad, fueron listados en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Las clasificaciones de frecuencia son como siguen:
Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Eventos adversos en niños entre 12 – 23 meses de edad que recibieron VAQTA® sola (a las dos dosis)

Infecciones e Infestaciones

Común: Infecciones respiratorias altas; otitis media; nasofaringitis; rinitis; infección viral; laringotraqueobronquitis; gastroenteritis.

Desórdenes oculares

Común: Conjuntivitis

Desordenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: Rinorrea, tos, congestión nasal

Desórdenes gastrointestinales

Común: Diarrea; vómito; dentición

Desórdenes de la piel y del tejido subcutáneo

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Común: Pañalitis; erupción cutánea

Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración

Muy comunes: dolor/sensibilidad/inflamación del sitio de inyección; eritema en el sitio de inyección, pirexia (fiebre $>37^{\circ}\text{C}$ o estado febril, Días 1-14); hinchazón del sitio de inyección, irritabilidad.

Común: Fiebre $> 38.9^{\circ}\text{C}$, Oral (Días 1-5); moretones en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección.

Eventos adversos en niños de 12 meses hasta 23 meses de edad en quienes se administró VAQTA® concomitantemente con vacunas contra sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular o haemophilus influenza B (Al menos una dosis)

Infecciones e infestaciones:

Común: Infección del tracto respiratorio superior, otitis media, nasofaringitis, infección viral, otitis, rinitis, laringotraqueobronquitis.

Desórdenes del metabolismo y nutrición

Común: Disminución del apetito

Desórdenes del Sistema nervioso

Común: Llanto

Desórdenes oculares

Común: Conjuntivitis

Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastinales

Común: Rinorrea, tos, congestión nasal, congestión respiratoria

Desórdenes gastrointestinales

Común: Diarrea, vómito

Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo

Común: Erupción cutánea, pañalitis, erupción cutánea similar a sarampión/similar a rubéola.

Desórdenes generales y condiciones del sitio de administración

Muy comunes: dolor/sensibilidad/inflamación del sitio de inyección; pirexia (fiebre $>37^{\circ}\text{C}$ o estado febril, Días 1-14); eritema en el sitio de inyección; hinchazón del sitio de inyección, irritabilidad.

Común: Fiebre $> 38.9^{\circ}\text{C}$, Oral (Días 1-5); moretones en el sitio de inyección.

Niños/Adolescentes –De los 2 a 17 años de edad

En estudios clínicos combinados que incluyeron 2595 niños (≥ 2 años de edad) y adolescentes sanos (incluyendo el Estudio Monroe de eficacia, estudio controlado con placebo en 1037 participantes), que recibieron una ó más dosis de aproximadamente 25 U de vacuna contra la hepatitis A, se monitoreó la fiebre y molestias locales durante un período de 5 días posteriores a la vacunación y molestias sistémicas durante un período de 14 días siguientes a la vacunación. Las molestias en el sitio de la inyección, generalmente leves y transitorias, fueron las molestias reportadas con mayor frecuencia. A continuación, se listan las molestias reportadas por el $>1\%$ de los sujetos, independientemente de su causalidad, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones localizadas en el sitio de la inyección (por lo general leves y transitorias)
Dolor (18.7%); sensibilidad (16.8%); calor (8.6%); eritema (7.5%); inflamación (7.3%); equimosis (1,3%).

Sistemicas

Fiebre ($\geq 39^{\circ}\text{C}$, Oral) (3,1%); dolor abdominal (1,6%)

Aparato digestivo

Diarrea (1,0%); vómitos (1,0%).

Sistema nervioso/psiquiátricos

Cefalea (2,3%).

Aparato respiratorio

Faringitis (1,5%); infección en las vías respiratorias superiores (1,1%); tos (1,0%).

Hallazgos de laboratorio

Se reportaron muy pocas anormalidades de laboratorio y se incluyeron reportes aislados de pruebas de la función hepática elevada, eosinofilia y aumento de proteína en la orina.

Adultos – de los 18 Años de Edad y Mayores

En los estudios clínicos combinados que incluyeron 1.529 adultos sanos que recibieron una o más dosis de aproximadamente 50 U de la vacuna contra la hepatitis A, se monitoreó la fiebre y molestias locales durante un período de 5 días después de la vacunación y complicaciones sistémicas durante un período de 14 días después de la vacunación. Las molestias en el sitio de la inyección, generalmente leves y transitorias, fueron los trastornos reportados con mayor frecuencia. A continuación, se listan las molestias reportadas por el $>1\%$ de los sujetos, independientemente de su causalidad, en orden decreciente de frecuencia dentro de cada sistema corporal.

Reacciones localizadas en el sitio de la inyección (por lo general leves y transitorias)

Sensibilidad (52,6%); dolor (51,1%); calor (17,3%); inflamación (13,6%); eritema (12,9%); equimosis (1,5%); dolor/molestia localizada (1,2%).

Sistémicas

Astenia/fatiga (3,9%); fiebre ($>38^{\circ}\text{C}$, oral) (2,6%); dolor abdominal (1,3%).

Aparato digestivo

Diarrea (2,4%); náuseas (2,3%).

Sistema musculoesquelético

Mialgia (2,0%); dolor de brazo (1,3%); dolor de espalda (1,1%); rigidez (1,0%).

Sistema nervioso/psiquiátrico

Cefalea (16,1%).

Aparato respiratorio

Faringitis (2,7%); infección respiratoria superior (2,8%); congestión nasal (1,1%).

Sistema urogenital

Alteraciones menstruales (1,1%).

Las reacciones de hipersensibilidad, locales y/o sistémicas, que se registraron en $< 1\%$ de



los niños, adolescentes o adultos en los estudios clínicos, independientemente de la causalidad incluyeron: prurito, urticaria y erupción.

Como con cualquier otra vacuna, existe la posibilidad de que la utilización de VAQTA® en poblaciones muy grandes pueda revelar reacciones adversas no observadas en los estudios clínicos.

Estudio de Seguridad post-comercialización

En un estudio de seguridad post-comercialización, un total de 42.110 individuos de >2 años de edad recibieron 1 o 2 dosis de VAQTA®. No se identificaron eventos adversos serios relacionados con la vacuna. No hubo eventos adversos no-serios relacionados con la vacuna que hubiesen requerido visitas ambulatorias, con la excepción de diarrea/gastroenteritis en adultos con una tasa de presentación del 0,5%.

Experiencia post-comercialización

Se reportaron las siguientes reacciones adversas con el uso de la vacuna en venta.

Sistema nervioso

Muy raro: síndrome de Guillain-Barré, ataxia cerebelosa.

Sistema hemático y linfático

Muy raro: trombocitopenia

Interacciones:

Uso con otras vacunas

VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con las vacunas contra la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B. Los datos sobre el uso concomitante con otras vacunas son limitados.

Deben utilizarse sitios de inyección y jeringas separadas para la administración concomitante de vacunas inyectables.

El Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, que asesora al Ministerio de Salud Pública de los Estados Unidos en políticas de vacunación), ha establecido que los datos limitados de estudios conducidos en adultos indican que la administración simultánea de la vacuna contra la hepatitis A con las vacunas contra la difteria, poliovirus (oral e inactivada), tétanos, contra la fiebre tifoidea por vía oral, cólera, encefalitis japonesa, rabia o fiebre amarilla, no disminuye la respuesta inmunológica a ninguna de las vacunas ni incrementa la frecuencia de los eventos adversos reportados. Los estudios indican que la vacuna contra la hepatitis B puede administrarse con VAQTA®, sin afectar la inmunogenicidad ni incrementar la frecuencia de eventos adversos.

Uso con inmunoglobulina

En individuos que requieren ya sea profilaxis post-exposición ó protección combinada inmediata y a más largo plazo (ej. viajeros que deben viajar repentinamente a zonas endémicas), VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con IG utilizando sitios y jeringas separados.

Vía de administración: Intramuscular

Dosificación y Grupo etario:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No inyecte por vía intravenosa o intradérmica

VAQTA® es para uso de vía intramuscular. Para adultos, adolescentes y niños mayores de 2 años de edad el músculo deltoides es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Para niños entre 12 y 23 meses de edad el área anterolateral del muslo es el sitio preferido para la inyección intramuscular. Ya que la inyección intramuscular resulta en una mejor respuesta inmunológica, VAQTA® puede ser administrada por vía subcutánea cuando sea clínicamente apropiado.

El esquema de vacunación consiste en una dosis primaria y una dosis de refuerzo administrada según los siguientes lineamientos:

Niños/Adolescentes – 12 Meses a 17 Años de Edad:

Los individuos de 12 meses a 17 años de edad deben recibir una dosis única de 0.5 ml de vacuna (aproximadamente 25 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 0.5 ml (aproximadamente 25 U) 6 a 18 meses después.

Adultos:

Los adultos de 18 años de edad y mayores deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 a 18 meses después

Adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV, por sus siglas en inglés)

Los adultos infectados con HIV deben recibir una dosis única de 1 ml de vacuna (aproximadamente 50 U) en la fecha elegida y una dosis de refuerzo de 1 ml (aproximadamente 50 U) 6 meses después.

Intercambiabilidad de la Dosis de Refuerzo

Puede administrarse una dosis de refuerzo de VAQTA® entre los 6 a 12 meses siguientes de la dosis inicial de otras vacunas inactivadas contra la hepatitis A.

Uso con otras vacunas

VAQTA® puede ser administrada concomitantemente con las vacunas contra la fiebre amarilla, fiebre tifoidea, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela conjugada de pneumococco heptavalente, vacunas orales o inactivadas contra el polio, toxoide diftérico, toxoide tetánico, pertussis acelular y haemophilus influenza B. Los datos sobre el uso concomitante con otras vacunas son limitados.

Deben utilizarse sitios y jeringas separados para la administración concomitante de vacunas inyectables.

Exposición confirmada o presunta al VHA (Virus de la Hepatitis A)/Viaje a zonas endémicas

Uso con inmunoglobulina

VAQTA® puede administrarse concomitantemente con IG (Inmunoglobulina) utilizando sitios y jeringas separados. El régimen de vacunación de VAQTA® debe seguir los lineamientos anteriores. Consultar la Información para Prescribir del fabricante de IG para determinar la dosificación apropiada. Debe administrarse una dosis de refuerzo de VAQTA® en el momento apropiado según lo mencionado anteriormente.

La vacuna debe ser utilizada tal como es provista; no requiere reconstitución.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Agitar bien antes de retirar y usar. Es necesario agitar por completo para mantener la suspensión de la vacuna.

Los productos de administración parenteral deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas extrañas y cambios en la coloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Después de agitarla exhaustivamente, VAQTA® es una suspensión blanca, ligeramente opaca.

Es importante utilizar jeringa y aguja estériles, separadas para cada individuo, para prevenir la transmisión de agentes infecciosos de una persona a otra.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inserto versión 042014 Revisión Agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211175916
- Información para prescribir versión 042014 Revisión Agosto 2021 allegado mediante radicado No. 20211175916

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.17. HUMULIN® R SOLUCION INYECTABLE

Expediente : 27191
Radicado : 20211187340
Fecha : 15/09/2021
Interesado : Eli Lilly

Composición:

Cada mL contiene 100 UI de Insulina Humana isófana (Origen ADN recombinante)

Forma farmacéutica: Suspensión inyectable

Indicaciones:

Humulin® está indicada para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus que requieran insulina para el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa.

Contraindicaciones:

Hipoglucemia.

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Fórmula Cualitativa-Cuantitativa, a menos que forme parte de un programa de desensibilización.

Bajo ninguna circunstancia se deberá utilizar por vía intravenosa otra formulación de Humulin® que no sea Humulin® R.

Precauciones y advertencias:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La decisión de modificar el tipo o marca de insulina administrada a un paciente, se debe tomar bajo estricta supervisión médica. Los cambios en la concentración, nombre comercial (fabricante), tipo (soluble, isófana, mezcla), especie (animal, humana, análogo de insulina humana) y/o método de fabricación (técnicas de ADN recombinante frente a insulina de origen animal) pueden dar lugar a la necesidad de un cambio en la dosis.

Algunos pacientes tratados con insulina humana pueden requerir un cambio en la dosis con respecto a la utilizada con insulinas de origen animal. Si fuese necesario hacer algún ajuste éste podría producirse con la primera dosis o durante las primeras semanas o meses.

Algunos pacientes que han experimentado reacciones hipoglucémicas tras el cambio a insulina humana, han comunicado que los síntomas tempranos de alarma fueron menos pronunciados o diferentes de los que experimentaban con su insulina animal previa. Los pacientes cuyo control glucémico esté muy mejorado, por ejemplo mediante pautas insulínicas intensificadas, pueden perder alguno o todos los síntomas de alarma de hipoglucemia; por ello, se les debe avisar convenientemente. Otros factores que pueden hacer que los síntomas de alarma iniciales de hipoglucemia sean diferentes o menos pronunciados son diabetes de larga duración, afectación neurológica de origen diabético o fármacos como por ejemplo los beta bloqueantes. La falta de corrección de las reacciones hipoglucémicas o hiperglucémicas puede ser causa de pérdida del conocimiento, coma o muerte.

El uso de dosis que no sean adecuadas o la supresión del tratamiento, especialmente en diabéticos insulino-dependientes, puede producir hiperglucemia y cetoacidosis diabética; ambas situaciones son potencialmente letales.

El tratamiento con insulina humana puede producir la formación de anticuerpos, aunque los títulos de anticuerpos son inferiores a los producidos por insulinas animales purificadas.

Los requerimientos de insulina pueden cambiar significativamente en presencia de una enfermedad de las glándulas adrenales, tiroidea o pituitaria y en presencia de deterioro renal o hepático.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a una enfermedad o a alteraciones emocionales.

También puede ser necesario un ajuste de la dosis de insulina si los pacientes cambian la intensidad de su actividad física o modifican su dieta habitual.

Combinación de insulina humana con tiazolidinedionas (p. ej. pioglitazona)

Se han notificado casos de insuficiencia cardiaca utilizaron tiazolidinedionas en combinación con insulina, especialmente en pacientes con factores de riesgo para desarrollar una insuficiencia cardiaca. Esto deberá tenerse en cuenta si se considera un tratamiento con la combinación de tiazolidinedionas e insulina humana. Si se utiliza ésta combinación, se deben observar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso y edema en los pacientes.

Se debe interrumpir el tratamiento con tiazolidinedionas si aparece cualquier deterioro en los síntomas cardiacos.

Instrucciones de uso y manipulación

Para evitar la posible transmisión de enfermedad, cada inyector (dispositivo) debe ser utilizado por un solo paciente, incluso si se cambia la aguja.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Fertilidad, embarazo y lactancia

Es esencial mantener un buen control de las pacientes tratadas con insulina (diabetes insulino-dependiente o diabetes gestacional), a lo largo de todo el embarazo. Los requerimientos de insulina habitualmente disminuyen durante el primer trimestre y se incrementan durante el segundo y tercer trimestres. Debe aconsejarse a las pacientes con diabetes que informen a sus médicos si están embarazadas o si piensan quedarse embarazadas.

Una cuidadosa monitorización del control glucémico, así como de la salud en general, son esenciales en mujeres embarazadas con diabetes.

Las pacientes con diabetes durante el periodo de lactancia, pueden requerir un ajuste de la dosis de insulina y/o de la dieta.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede ser causa de riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, como el conducir automóviles o manejar maquinaria.

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen, esto es particularmente importante en aquellos pacientes con una capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia reducida o nula, o que padecen episodios de hipoglucemia recurrentes. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

Reacciones adversas:

La hipoglucemia es la reacción adversa que con más frecuencia puede sufrir un paciente diabético durante la terapia con insulina. Una hipoglucemia grave puede producir la pérdida del conocimiento y, en casos extremos, muerte. No se presenta una frecuencia específica para la hipoglucemia dado que la hipoglucemia es el resultado tanto de la dosis de insulina como de otros factores, por ejemplo, la dieta o la cantidad de ejercicio del paciente.

La alergia local en los pacientes es frecuente (1/100 a <1/10). Se manifiesta como enrojecimiento, hinchazón y picor en el lugar de inyección de la insulina.

En general, esta situación remite al cabo de unos días o semanas. En algunos casos, las reacciones locales pueden ser debidas a factores distintos a la insulina, tales como irritantes en el agente limpiador de la piel o a una mala técnica de inyección.

La alergia sistémica, que es muy rara (<1/10.000) pero potencialmente más grave, es una alergia generalizada a la insulina. Puede producir una erupción en todo el cuerpo, dificultad respiratoria, sibilancias, disminución de la presión arterial, aceleración del pulso o sudoración. Los casos graves de alergia generalizada pueden poner en peligro la vida del enfermo. En el caso poco frecuente de una alergia grave a Humulin®, ésta requiere tratamiento inmediato.

Puede ser necesario un cambio de insulina o un tratamiento de desensibilización.

La lipodistrofia en el lugar de la inyección es poco frecuente (1/1.000 a <1/100).

Se han notificado casos de edema con tratamientos insulínicos, especialmente si el control metabólico previo es deficiente y se mejora con un tratamiento intensivo de insulina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

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

Interacciones:

Se sabe que una serie de medicamentos interactúan con el metabolismo de la glucosa y por ello se deberá consultar al médico si se toman otros medicamentos además de la insulina humana (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). El médico debe por lo tanto tener en cuenta las posibles interacciones y debe preguntar siempre a sus pacientes sobre cualquier medicamento que estén tomando.

Los requerimientos de insulina pueden aumentar debido a medicamentos con actividad hiperglucemiante, tales como glucocorticoides, hormonas tiroideas, hormona de crecimiento, danazol, simpaticomiméticos beta2 (tales como ritodrina, salbutamol, terbutalina), tiazidas.

Los requerimientos de insulina pueden disminuir en presencia de medicamentos con actividad hipoglucemiante, tales como hipoglucemiantes orales, salicilatos (por ejemplo, ácido acetil salicílico), ciertos antidepresivos (inhibidores de la monoamino oxidasa), ciertos inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS) (captopril, enalapril), bloqueantes de los receptores de la angiotensina II, agentes betabloqueantes no selectivos y alcohol.

Los análogos de somatostatina (octreotida, lanreotida) pueden disminuir o incrementar los requerimientos de dosis de insulina.

Vía de administración:

Intravenosa
Subcutánea

Dosificación y Grupo etario:

La dosis debe ser determinada por el médico de acuerdo a los requerimientos del paciente.

Población pediátrica
No se dispone de datos.

Forma de Administración

Humulin® R debe ser administrada por inyección subcutánea. También puede ser administrada por vía intravenosa. Humulin N y Humulin 70/30 se deben administrar por inyección subcutánea. Estas formulaciones no se deben administrar por vía intravenosa.

La administración subcutánea se debe realizar en la zona superior de los brazos, muslos, nalgas o abdomen. La utilización de estas zonas de inyección debe alternarse, de tal forma que un mismo lugar de inyección no se utilice más de una vez al mes aproximadamente.

Hay que tomar precauciones cuando se inyecte cualquier preparación de Humulin® para tener la seguridad de no haber penetrado un vaso sanguíneo. Después de la inyección de insulina, no debe realizarse masaje en la zona de inyección. Se debe enseñar a los pacientes las técnicas de inyección correctas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Humulin® R y Humulin ® N: Se puede administrar Humulin ® N en combinación con Humulin R

Condición de venta: Venta con fórmula médica

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

- Evaluación farmacológica
- Inseto versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17) allegado mediante radicado No. 20211187340
- Información para prescribir versión CDS19NOV10 PTC v3.0 (29Mar17) allegado mediante radicado No. 20211187340

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.18 ENTEROGERMINA PLUS

Expediente : 20078798
Radicado : 20201150751 / 20211174570 / 20211210355
Fecha : 12/10/2021
Interesado : Sanofi Aventis de Colombia S.A

Composición:

Cada 5 mL de suspensión oral contiene 4000 millones de unidades de Esporas de Bacillus clausii

Forma farmacéutica: Suspensión oral

Indicaciones:

Tratamiento de la disbacteriosis intestinal. Terapia de restauración de la flora intestinal alterada durante el tratamiento con antibióticos o agentes quimioterapéuticos.
Coadyuvante en el manejo de la diarrea.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones y advertencias:

Este medicamento es para uso por VIA ORAL ÚNICAMENTE. NO SE DEBE INYECTAR ni administrar por ninguna otra vía. Han ocurrido reacciones anafilácticas severas como shock anafiláctico, cuando se usa una vía incorrecta de administración.

La presencia posible de partículas visibles en los frascos de ENTEROGERMINA®, se debe a agregados de esporas de Bacillus clausii, y por lo tanto, no indica que el producto haya sufrido algún cambio. Agite el frasco antes de usar.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Si el paciente recibe terapia con antibiótico, se recomienda que el producto se administre en el intervalo entre una dosis de antibiótico y la próxima dosis.

Ha habido informes de bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes que toman *Bacillus clausii* quienes a su vez están inmunocomprometidos o están hospitalizados debido a una enfermedad grave. ENTEROGERMINA® debe usarse en estos pacientes solo si los beneficios potenciales superan a los riesgos potenciales.

Si los síntomas no cedieran ante el tratamiento después de 2 a 3 días, debe suspender el producto y consultar al médico.

Evítese el uso indiscriminado de este producto debido a que aumenta el riesgo de reacciones adversas. Es aconsejable que tanto la administración de este producto por primera vez, así como su uso prolongado por persistencia de los síntomas, debe hacerse por recomendación del médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, consulte al médico antes de usar este producto.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Embarazo

Se dispone de datos limitados sobre el uso de probióticos, incluido ENTEROGERMINA, en mujeres embarazadas. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante el embarazo. ENTEROGERMINA se debe usar durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el feto.

Lactancia

Se dispone de datos limitados sobre la presencia de ENTEROGERMINA en la leche materna, la producción de leche, o los efectos en el lactante amamantado. Sin embargo, no se puede sacar conclusiones sobre si el uso de ENTEROGERMINA es seguro o no durante la lactancia. ENTEROGERMINA se debe usar durante la lactancia únicamente si los beneficios potenciales para la madre superan los riesgos potenciales, incluyendo aquellos para el niño amamantado.

Reacciones adversas:

Trastornos en la piel y tejidos subcutáneos

Durante la experiencia post-mercado, se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo rash, urticaria y angioedema.

Infecciones e infestaciones:

Frecuencia no conocida: bacteriemia, septicemia o sepsis en pacientes inmunocomprometidos u hospitalizados debido a una enfermedad grave.

Interacciones:

No se han realizado estudios sobre interacciones. No hay interacciones conocidas consecutivas al uso concomitante con otros medicamentos.

Vía de administración: Oral

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Dosificación y Grupo etario:

- Infantes y niños: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de Bacillus clausii al día).
- Adultos: 1 frasco al día. (4000 millones: 4 millardos de esporas de Bacillus clausii al día).

Ingerir el contenido del frasco directamente o diluirlo en agua o en otras bebidas (ej. Leche, té o jugo de naranja).

Condición de venta: Venta libre

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021008329 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.2, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto Versión CCSI V3 LRC 12- Marzo - 2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201150751

Información para prescribir Versión CCSI V3 LRC 12- Marzo – 2020 Revisión 15 May 2020 allegado mediante radicado No. 20201150751

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.19 Ig VENA 1 g/20 ml

Expediente : 19945794
Radicado : 20201156705 / 20211187114 / 20211204946
Fecha : 07/10/2021
Interesado : Kedrion de Colombia S.A.S

Composición: Cada mL contiene 50mg de Inmunoglobulina Humana Normal con inactivación vírica. Proteínas humanas (50 g/l) con un contenido mínimo de Ig G de 95%

Forma farmacéutica: Solución inyectable

Indicaciones:

Tratamiento de reposición en adultos, niños y adolescentes en:

- Síndromes de inmunodeficiencia primaria (IDP) con producción de anticuerpos deteriorada.
- Síndromes de inmunodeficiencia secundaria (SIS) en pacientes que han demostrado una deficiencia de anticuerpos específicos (PSAF)* o un nivel sérico de <4 g/l:
- Síndrome de Wiskot-Aldrich
- Niños con SIDA congénita e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Mieloma o leucemia linfocítica crónica severa con hipogammaglobulinemia secundaria e infecciones graves o recurrentes que no responden al tratamiento antimicrobiano
- Después de trasplante de médula ósea

*PSAF=incapacidad de duplicar el título de anticuerpos IgG ante el antígeno de las vacunas neumocócica polisacárida y polipeptídica.

Inmunomodulación en adultos, niños y adolescentes en:

- Trombocitopenia inmune primaria, en pacientes con riesgo elevado de sufrir hemorragia o en pacientes antes de someterse a cirugía para corregir el recuento de plaquetas.
- Síndrome de Guillain Barré.
- Enfermedad de Kawasaki.
- Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP).
- Neuropatía motora multifocal (MMN).

Contraindicaciones:

Pacientes con antecedentes de respuestas anafilácticas o de hipersensibilidad severa a la inmunoglobulina (humana) o cualquiera de los excipientes. Pacientes con deficiencia de IgA (< 0,05 g/L). Intolerancia a inmunoglobulinas humanas especialmente en pacientes con anticuerpos anti IgA.

Precauciones y advertencias:

En raras ocasiones, la inmunoglobulina normal humana puede inducir una reacción anafiláctica acompañada de una disminución de la presión sanguínea, incluso en pacientes que anteriormente hayan tolerado el tratamiento con inmunoglobulina normal humana. Los pacientes con anticuerpos a IgA o con deficiencias de IgA que formen parte de una enfermedad de inmunodeficiencia primaria subyacente para la cual se indique el tratamiento con IVig pueden estar en mayor riesgo de desarrollar una reacción anafiláctica.

Debido a que se elabora a partir de plasma humano, su uso puede implicar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, tales como virus, el agente de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y, teóricamente, el agente de la enfermedad clásica de Creutzfeldt-Jakob. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. No se han confirmado casos de transmisión viral ni de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que hayan estado asociados al uso de Ig Vena.

Las medidas normales para la prevención de infecciones ocasionadas por el uso de medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, la selección de donaciones y mezclas de plasma individuales con base en marcadores específicos de infección y la incorporación pasos efectivos durante la elaboración para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humano, no se puede descartar totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Lo mismo sucede en el caso de virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Se considera que las medidas que se han tomado son efectivas contra virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) así como contra los virus no encapsulados de la hepatitis A (VHA) y el parvovirus B19.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se cuenta con experiencia clínica reconfortante con respecto a la ausencia de transmisión de hepatitis A o del parvovirus B19 a través de las inmunoglobulinas. Además, se asume que el contenido de anticuerpos realiza un aporte significativo a la seguridad viral.

Se recomienda encarecidamente llevar un registro del nombre y del número de lote del producto cada vez que se administre inmunoglobulina humana a un paciente para contar con información que relacione al paciente con el lote del producto.

Niños y adolescentes

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin signos clínicos se ha observado tras la administración de Ig en vena en pacientes pediátricos.

Este suceso puede estar relacionado con la maltosa, contenida en Ig vena desde en los túbulos renales, Maltosa se hidroliza a glucosa que se reabsorbe y generalmente muy poco se excreta en la orina.

La reabsorción de glucosa es dependiente de la edad. El aumento transitorio de la maltosa en plasma puede exceder la capacidad renal de la reabsorción del azúcar, y dar lugar a la prueba positiva para la glucosa en la orina.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubeola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteinemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IVig. Clínicamente es supremamente importante distinguir la

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IVig administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Ig Vena contiene maltosa y sodio

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ig Vena contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig Vena o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Reacciones adversas:

Como ocurre con todos los medicamentos, Ig VENA puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

Los siguientes efectos secundarios pueden presentarse generalmente después del tratamiento con inmunoglobulinas:

Escalofríos, cefalea, mareo, fiebre, vómito, náuseas, reacciones alérgicas, artralgias (dolores en las articulaciones), presión arterial baja y dolor lumbar moderado reportados ocasionalmente.

Se han reportado raramente caída repentina de la presión arterial y, en casos aislados, reacciones de hipersensibilidad (shock anafiláctico), incluso cuando el paciente no había demostrado hipersensibilidad a la administración previa.

Casos de meningitis transitoria no infecciosa (meningitis aséptica reversible), casos aislados de reducción temporal de glóbulos rojos (anemia hemolítica reversible/hemólisis) y casos raros de reacciones cutáneas transitorias.

Aumento en el nivel de creatinina sérica en la sangre y/o falla renal repentina.

Eventos tromboembólicos (formación de coágulos sanguíneos) que pueden causar infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, obstrucción de las venas pulmonares (embolia pulmonar) y trombosis venosa profunda reportados muy raramente.

Los efectos secundarios que se han reportado después de la administración de Ig VENA en ensayos clínicos y durante el uso poscomercialización del medicamento se listan a continuación en orden descendente de frecuencia.

Poco frecuentes (pueden afectar a 1 de 100 personas)

Dolor de espalda

Raros (pueden afectar a 1 de 1000 personas)

Náuseas
Debilidad generalizada, fatiga, fiebre
Dolor muscular
Cefalea, somnolencia

Frecuencia desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Meningitis no infecciosa
Destrucción y falta resultante de glóbulos rojos
Reacciones alérgicas y choque alérgico potencialmente mortal
Estado de confusión
Accidente cerebrovascular, mareo, temblores descontrolados, entumecimiento u hormigueo en la piel o en una extremidad

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ataque cardíaco, coloración azul o púrpura en la piel, ritmo cardíaco acelerado, ritmo cardíaco lento, latidos irregulares del corazón
Coágulos sanguíneos en las venas y vasos sanguíneos mayores, presión arterial baja, presión arterial alta, palidez
Coágulos sanguíneos en la arteria principal del pulmón, volumen anormal de líquido en los pulmones, dificultad para respirar con sibilancia o tos
Vómito, diarrea, dolor abdominal
Hinchazón rápida de la piel, urticaria, enrojecimiento e inflamación de la piel, erupción cutánea, picazón, eczema, sudoración excesiva
Dolor articular y muscular, dolor de espalda, dolor de cuello, rigidez musculoesquelética
Falla renal repentina
Inflamación de las venas en el lugar de la inyección, escalofríos, dolor o malestar en el pecho, inflamación de la cara, malestar general
Aumento del nivel de creatinina en sangre

Si cualquiera de los efectos secundarios se vuelve serio o si observa algún efecto secundario no listado en este inserto, por favor infórmele al médico.

Población pediátrica

No existen riesgos pediátricos específicos relacionados con ninguno de los anteriores efectos adversos. Los pacientes pediátricos pueden ser más susceptibles a la sobrecarga de volumen.

Transitorio y leve glucosuria (presencia de glucosa en orina) sin significancia clínica se ha observado tras la administración de Ig VENA en los niños.

Interacciones:

La presencia de anticuerpos en las preparaciones de inmunoglobulina puede interferir con las respuestas de los pacientes a vacunas vivas como las vacunas contra sarampión, paperas, rubéola y varicela.

Vacunas de virus atenuados

La administración de la inmunoglobulina puede deteriorar, durante un período de al menos seis semanas y hasta tres meses, la eficacia de las vacunas de virus atenuados como por ejemplo las vacunas contra el sarampión, la rubéola, las paperas y la varicela. Después de la administración de este medicamento debe transcurrir un intervalo de tres meses antes de la vacunación con vacunas de virus vivos atenuados. En el caso de las vacunas contra el sarampión, el deterioro puede persistir por hasta un año. Por lo tanto, los pacientes que reciben la vacuna contra el sarampión deben controlar su estado de anticuerpos.

Prueba sanguínea

Ig VENA puede interferir con algunas pruebas sanguíneas debido al aumento transitorio de los anticuerpos transferidos pasivamente a su sangre después de la inyección de inmunoglobulina; este aumento de anticuerpos puede conllevar a resultados engañosos en las pruebas serológicas. La transmisión pasiva de anticuerpos a los antígenos de eritrocitos, por ejemplo A, B, D (que determinan el grupo sanguíneo), pueden interferir con algunas pruebas serológicas para anticuerpos contra glóbulos rojos, por ejemplo la prueba de antiglobulina directa (DAT, prueba directa de Coombs).

Interferencia con exámenes de laboratorio

Después de la infusión de inmunoglobulina, el aumento transitorio de los diferentes anticuerpos transferidos pasivamente a la sangre del paciente puede ocasionar resultados

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



positivos engañosos en exámenes serológicos, por ej. hepatitis A, hepatitis B, sarampión y varicela. La transmisión pasiva de anticuerpos a antígenos eritrocíticos, por ej. A, B, D, puede interferir con algunos exámenes serológicos para la determinación de anticuerpos de glóbulos rojos, como por ej. el test de antiglobulina (test de Coombs).

Se pueden presentar hiperproteíemia e incremento en la viscosidad del suero en pacientes que estén recibiendo tratamiento con IGIV. Además, se puede presentar hiponatremia relacionada con productos de IGIV. Clínicamente es supremamente importante distinguir la hiponatremia verdadera de una pseudohiponatremia que esté asociada con la disminución concomitante de osmolalidad sérica calculada o brecha osmolar elevada, debido a que el tratamiento enfocado en la reducción de suero sin agua en pacientes con pseudohiponatremia puede dar como resultado el agotamiento del volumen, un mayor aumento en la viscosidad sérica y una posible predisposición a eventos tromboembólicos.

Prueba de Glucosa Sanguínea

Algunos tipos de sistemas de pruebas de glucosa sanguínea (por ejemplo los métodos que se basan en la glucosa deshidrogenasa pirroloquinolino quinona (GDH-PQQ) o glucosa-di-óxidorreductasa) interpretan falsamente la maltosa (100 mg/ml) contenida en Ig VENA como glucosa. Esto puede resultar en elevación falsa de las lecturas de glucosa durante una infusión y durante un período de aproximadamente quince horas después de finalizada la infusión y, en consecuencia, en caso de administración inapropiada de insulina, conllevar a hipoglicemia potencialmente mortal o incluso fatal. Además, los casos de hipoglicemia real podrían no tratarse si el estado hipoglucémico se enmascara por lecturas de glucosa falsamente elevadas. En consecuencia, cuando se administre Ig VENA u otros productos que contengan maltosa parenteral, la medición de la glucosa sanguínea debe realizarse con un método específico para glucosa. La información del producto del sistema de prueba glucosa sanguínea, incluido el de las tiras reactivas, debe revisarse cuidadosamente para determinar si el sistema es apropiado para utilizarlo con productos parenterales que contienen maltosa. Si existe alguna incertidumbre, contacte al fabricante del sistema de prueba para determinar si el sistema es apropiado para utilización con productos parenterales que contengan maltosa.

Embarazo y lactancia

No se cuenta con información suficiente en mujeres en embarazo o en madres lactantes. Se ha comprobado que los productos de IGIV administrados a las madres atraviesan la placenta, en mayor grado durante las últimas doce semanas de gestación.

El personal médico debe prestar atención a los posibles riesgos y beneficios para cada paciente de manera individual.

Existe riesgo de la caída de la presión arterial, reacción alérgica o shock anafiláctico.

En el caso de presentarse debe suspenderse el tratamiento e iniciar tratamiento establecido.

Embarazo: la seguridad de IgVENA en el embarazo no se ha establecido en ensayos clínicos controlados y, por tanto, debe administrarse con precaución en mujeres embarazadas y madres en periodo de lactancia. Se ha observado que las IgIV administradas durante el embarazo atraviesan la placenta, de forma creciente durante el tercer trimestre. La experiencia clínica con inmunoglobulinas indica que no es de esperar efectos perjudiciales durante el embarazo, en el feto, ni en el recién nacido.

Lactancia: las inmunoglobulinas se excretan en la leche materna y pueden contribuir a proteger al neonato frente a patógenos que entran a través de las mucosas.

Fertilidad: La experiencia clínica con inmunoglobulinas sugiere que no deben esperarse efectos adversos sobre la fertilidad.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Conducción y operación de máquinas

En la actualidad no se cuenta con información sobre los efectos de la administración de inmunoglobulina humana IV en la capacidad de conducir o manejar automóviles o maquinaria pesada.

Ig Vena contiene maltosa y sodio

Ig Vena contiene 100 mg de maltosa por ml, un azúcar disacárido, el cual proviene del maíz. Los pacientes que estén al tanto de tener alergia al maíz deben evitar usar Ig Vena o ser observados cuidadosamente por signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad agudas. Este producto farmacéutico contiene aproximadamente 69 mg de sodio por litro. Para ser tomado en consideración por los pacientes con dieta controlada de sodio.

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Dosificación:

Los tratamientos de reemplazo deberían iniciarse y monitorizarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de inmunodeficiencias.

Posología:

La dosis y el régimen posológico dependen de la indicación.

Es posible que se deba individualizar la dosis para cada paciente dependiendo de su respuesta clínica. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con un peso bajo o elevado. Así pues, en pacientes con sobrepeso, la dosis se debe basar en el peso corporal estándar fisiológico.

Los siguientes regímenes posológicos se pueden usar como referencia:

Terapia de sustitución en síndromes de inmunodeficiencia primaria:

El régimen posológico debe alcanzar un nivel valle de inmunoglobulina G (IgG) (medido justo antes de la perfusión siguiente) de al menos 6 g/l o dentro del intervalo de referencia normal para la edad de la población. Se requieren de tres a seis meses después del inicio de la terapia para llegar al equilibrio (concentraciones de IgG en estado estacionario). La dosis inicial recomendada es de 0,4-0,8 g/kg en una sola dosis, seguida de al menos 0,2 g/kg administrados cada tres o cuatro semanas.

La dosis requerida para alcanzar un nivel valle de 6 g/l es del orden de 0,2-0,8 g/kg/mes.

El intervalo de dosificación cuando se ha alcanzado el estado de equilibrio varía de 3 a 4 semanas.

Deberían medirse y evaluarse los niveles mínimos de IgG, junto con la incidencia de las infecciones bacterianas. Para reducir la tasa de infección puede resultar necesario incrementar la dosificación y perseguir niveles mínimos mayores.

Inmunodeficiencias secundarias:

La dosis recomendada es de 0,2 – 0,4 g/kg cada tres o cuatro semanas.

Las concentraciones valle de IgG se deben medir y evaluar junto con la incidencia de infección. La dosis se debe ajustar según sea necesario para lograr una protección óptima frente a las infecciones, y puede ser necesario un incremento en pacientes con infección persistente, así como también se debe considerar una reducción cuando el paciente permanezca sin infecciones.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Púrpura trombocitopénica inmunitaria:

Existen dos pautas de tratamiento alternativas:

- 0,8-1g/kg administrado una vez el primer día; esta dosis puede repetirse una vez en el plazo de 3 días
- 0,4 g/kg administrado diariamente durante 2 a 5 días.

El tratamiento se puede repetir si hay una recaída.

Síndrome de Guillain Barré:

- 0,4 g/kg/día durante 5 días (posible repetición de la administración en caso de recaída).

Enfermedad de Kawasaki:

- Deberán administrarse 2,0 g/kg en una sola dosis. Los pacientes han de recibir un tratamiento concomitante con ácido acetilsalicílico.

Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP):

Dosis inicial: 2 g/kg divididos a lo largo de entre 2 y 5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento:

1 g/kg a lo largo de 1 a 2 días consecutivos cada 3 semanas.

El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Neuropatía motora multifocal (NMM):

Dosis inicial: 2 g/kg administrados a lo largo de 2-5 días consecutivos.

Dosis de mantenimiento: 1 g/kg cada 2 a 4 semanas o 2 g/kg cada 4 a 8 semanas. El efecto del tratamiento se debe evaluar tras cada ciclo. Si no se observa ningún efecto del tratamiento tras 6 meses, se debe suspender el mismo.

Si el tratamiento es eficaz, el tratamiento a largo plazo debe estar sujeto al criterio del médico de acuerdo con la respuesta del paciente y a la respuesta de mantenimiento. Es posible que la administración y los intervalos necesiten adaptarse de acuerdo con la evolución individual de la enfermedad.

Las dosis recomendadas se resumen en la siguiente tabla:

Indicación	Dosis	Frecuencia de inyección
Terapia de sustitución		
Síndromes de inmunodeficiencia primaria	de dosis inicial: entre 0,4 y 0,8 g/kg	cada 3 - 4 semanas
	Dosis de mantenimiento: entre 0,2 y 0,8 g/kg	

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inmunodeficiencia secundaria	entre 0,2 y 0,4 g/kg	y cada 3 - 4 semanas
Inmunomodulación		
Trombocitopenia primaria	inmune entre 0,8 y 1 g/kg o 0,4 g/kg/día	el 1er día, posiblemente repetidos una vez en el plazo de 3 días.
Síndrome de Guillain Barré Enfermedad de Kawasaki	0,4 g/kg/día	Durante 2-5 días Durante 5 días En una dosis en asociación con ácido acetilsalicílico
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)	2 g/kg Dosis inicial: 2 g/kg	En dosis divididas durante 2-5 días
Neuropatía motora multifocal (NMM)	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 3 semanas durante 1-2 días
	Dosis inicial: 2 g/kg	Durante 2-5 días consecutivos
	Dosis de mantenimiento: 1 g/kg	Cada 2-4 semanas
	o 2 g/kg	o Cada 4-8 semanas durante 2-5 días

Población pediátrica: La posología en niños y adolescentes no se diferencia de la de los adultos, dado que la posología correspondiente a cada indicación viene dada por el peso corporal y se ajusta al resultado clínico de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Insuficiencia hepática: No se dispone de datos para que sea necesario un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

Pacientes de edad avanzada: No se necesita ajuste de la dosis, a menos que esté clínicamente justificado.

-Ig VENA debe administrarse mediante infusión intravenosa a una tasa inicial de 0,46 - 0.92 ml/kg/hora (10-20 gotas por minuto) durante 20 a 30 minutos. Si se tolera bien, la tasa de administración podría aumentarse gradualmente a un máximo de 1,85 ml/kg/hora (40 gotas/minuto)

-En pacientes PID que toleran la velocidad de infusión de 0,92 ml/kg/hr, la tasa de administración puede aumentarse gradualmente a 2 ml/kg/hr, 4 ml/kg/hr, hasta un máximo de 6 ml/kg/hr, cada 20-30 minutos y sólo si el paciente tolera la infusión.

En general, dosis y velocidades de infusión tienen que ser adaptados individualmente según las necesidades del paciente. En función del peso corporal, la dosis y la aparición de

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



reacciones adversas, el paciente puede no alcanzar el máximo de infusión de velocidad. En caso de reacciones adversas, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y debe ser reanudado en la correspondiente velocidad de perfusión para el paciente.

Poblaciones especiales

En pacientes pediátricos (0-18 años) y ancianos (mayores de 64 años), la tasa inicial de administración debe ser de 0,46 - 0,92 ml/kg/hr (10 - 20 gotas por minuto) durante 20 - 30 minutos. Si bien tolerada y considerando paciente condiciones clínicas, la tasa se puede aumentar gradualmente hasta un máximo de 1,85 ml/kg/hr (40 gotas/minuto).

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009066 emitido mediante Acta No. 24 de 2020 SEMNNIMB, numeral 3.6.4, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto IgVena_PIL_CO_19_Rev00 allegado mediante Radicado No. 20211187114

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.6.20 AVASTIN CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSION 100mg/4mL

Expediente : 19956000
Radicado : 20201161946 / 20201171123 / 20211168442
Fecha : 23/08/2021
Interesado : F. Hoffmann-La Roche LTD.

Composición:

Cada mL contiene 25 mg de Bevacizumab

Forma farmacéutica: Concentrado para solución para infusión

Indicaciones:

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

Asociación en la quimioterapia a base de fluoropirimidinas como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Avastin agregado a quimioterapia basada en platino está indicado para el tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recurrente e irreseccable.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Avastin, en combinación con erlotinib, está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM no escamoso avanzado, metastásico o recidivante e irresecable con mutaciones activadoras del gen EGFR.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

Tratamiento de primera línea del cáncer renal avanzado y/o metastásico en combinación con interferón alfa-2a (INF).

Cáncer epitelial de ovario

Avastin en combinación con carboplatino y paclitaxel está indicado para el tratamiento adyuvante (“front line”) de los pacientes adultos con cáncer epitelial de ovario) estadio III con citoreducción sub-óptima o no cirugía de cito-reducción y estadio IV.

Cáncer cervicouterino

Avastin en asociación con quimioterapia basada en platinos (cisplatino) más paclitaxel o topotecán mas paclitaxel, está indicado como tratamiento del carcinoma de cuello uterino persistente, recidivante o metastásico

Contraindicaciones:

Avastin está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a:

- Cualquier componente del producto;
- Productos obtenidos en células ováricas de hámster chino u otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Avastin está contraindicado en los pacientes con metástasis no tratadas en el sistema nervioso central (SNC).

Precauciones y advertencias:

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener un riesgo elevado de perforación gastrointestinal y de perforación de la vesícula biliar. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente en caso de perforación gastrointestinal. Las pacientes que reciben Avastin para el tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas entre la vagina y cualquier parte del tubo gastrointestinal (fístulas enterovaginales).

Fístulas no gastrointestinales

Los pacientes tratados con Avastin pueden tener mayor riesgo de desarrollar fístulas. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes con fístula traqueoesofágica o con cualquier tipo de fístula de grado 4. La información sobre el uso continuado de Avastin en pacientes con otros tipos de fístulas es limitada. En caso de fístulas internas que no se localicen en el tubo digestivo, se debe considerar la suspensión del tratamiento con Avastin.

Hemorragia

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes tratados con Avastin el riesgo de hemorragia, en particular de hemorragia asociada al tumor, es elevado. Se suspenderá definitivamente la administración de Avastin en pacientes que sufran hemorragias de grado 3 o 4 durante el tratamiento.

Se excluyó sistemáticamente de los ensayos clínicos con Avastin a los pacientes que, según las pruebas de diagnóstico por imágenes o los signos y síntomas, presentaran metástasis del sistema nervioso central (SNC) no tratadas, por lo que el riesgo de hemorragia del SNC en tales pacientes no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. Se vigilará en los pacientes la presencia de signos y síntomas de hemorragia del SNC, y se suspenderá la administración de Avastin en caso de hemorragia intracraneal.

No hay datos sobre el perfil de toxicidad de Avastin en pacientes con diátesis hemorrágica congénita, en pacientes con coagulopatía adquirida o en pacientes que antes de iniciar la administración de Avastin reciben dosis plenas de anticoagulantes para el tratamiento de la tromboembolia, puesto que tales pacientes fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por consiguiente, se requiere precaución antes de iniciar el tratamiento con Avastin en tales pacientes. Sin embargo, no parece que en los pacientes que sufrieron una trombosis venosa durante el tratamiento con Avastin tuvieran mayor incidencia de hemorragia de grado 3 o superior a dosis plenas de warfarina y Avastin simultáneamente.

Infecciones oculares graves tras el uso intravítreo no aprobado

Se han descrito casos aislados y grupos de eventos adversos oculares graves (endofthalmitis infecciosa y otras afecciones inflamatorias del ojo) tras el uso intravítreo no aprobado de Avastin preparado a partir de viales aprobados para la administración intravenosa en pacientes con cáncer. Algunos de estos acontecimientos han causado pérdida visual de diversos grados, incluida la ceguera permanente.

Hemorragia pulmonar/hemoptisis

Los pacientes con CPNM tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir hemorragia pulmonar/hemoptisis grave o, en algunos casos, letal. Los pacientes con antecedentes recientes de hemorragia pulmonar/hemoptisis (> 1/2 cucharilla de sangre roja) no deben recibir Avastin.

Hipertensión

Entre los pacientes tratados con Avastin se ha observado un aumento de la incidencia de hipertensión. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de la hipertensión probablemente depende de la dosis. La hipertensión preexistente debe controlarse adecuadamente antes de empezar el tratamiento con Avastin. No hay datos sobre el efecto de Avastin en pacientes con hipertensión no controlada en el momento de comenzar el tratamiento con este medicamento. Se recomienda vigilar la tensión arterial durante el tratamiento con Avastin.

En la mayoría de los casos, la hipertensión se controló adecuadamente con un tratamiento antihipertensivo convencional ajustado a la situación particular del paciente afectado. El tratamiento con Avastin debe suspenderse definitivamente si una hipertensión clínicamente importante no puede controlarse de modo adecuado con un tratamiento antihipertensivo o si el paciente sufre una crisis hipertensiva o una encefalopatía hipertensiva.

Síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR)

En raras ocasiones se han descrito en pacientes tratados con Avastin signos y síntomas compatibles con el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (PFSR), un raro

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



trastorno neurológico que se manifiesta clínicamente con los siguientes signos y síntomas, entre otros: convulsiones, cefalea, estado mental alterado, trastorno visual o ceguera cortical, con o sin hipertensión asociada. El diagnóstico de SEPR requiere la confirmación por técnicas de imagen cerebral, preferiblemente la resonancia magnética nuclear (RMN). En pacientes con PFSR se recomienda el tratamiento de los síntomas específicos, incluido el control de la hipertensión, junto con la retirada de Avastin. Se desconocen el perfil de seguridad de reiniciar la administración de Avastin en los pacientes que hayan experimentado antes el SEPR.

Tromboembolia arterial

En los estudios clínicos, la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales - incluidos accidentes cerebrovasculares, accidentes isquémicos transitorios e infarto agudo de miocardio- fue superior en los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. Avastin se suspenderá definitivamente en caso de eventos de tromboembolia arterial.

Los pacientes tratados con Avastin y quimioterapia que tengan más de 65 años, diabetes o antecedentes de tromboembolia arterial corren un riesgo elevado de sufrir un episodio de tromboembolia arterial mientras reciben Avastin. El tratamiento de tales pacientes con Avastin exige precaución.

Tromboembolia venosa

Los pacientes tratados con Avastin pueden correr el riesgo de sufrir eventos de tromboembolia venosa, incluida una embolia pulmonar.

Las pacientes que reciben Avastin como tratamiento del cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico pueden tener un riesgo elevado de sufrir eventos tromboembólicos venosos.

Se suspenderá la administración de Avastin en los pacientes con episodios de tromboembolia venosa potencialmente mortales (grado 4), como embolia pulmonar. Es preciso vigilar estrechamente a los pacientes con eventos tromboembólicos de grado ≤ 3 .

Insuficiencia cardíaca congestiva

En estudios clínicos se han descrito episodios compatibles con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Las observaciones clínicas fueron desde disminución asintomática de la fracción de eyección ventricular izquierda hasta ICC sintomática con necesidad de tratamiento u hospitalización.

La administración de Avastin a pacientes con una cardiopatía clínicamente importante, por ejemplo, una coronariopatía preexistente o ICC preexistente, exige especial precaución.

La mayoría de los pacientes que sufrieron ICC presentaban carcinoma de mama metastásico y habían recibido previamente tratamiento con antraciclinas o radioterapia de la pared torácica izquierda o tenían otros factores de riesgo de ICC.

En los pacientes del estudio AVF3694g tratados con antraciclinas y que no habían recibido antraciclinas previamente, no se elevó la incidencia de ICC de cualquier grado en el grupo de antraciclina más bevacizumab en comparación con los pacientes que habían recibido antraciclinas solamente. Tanto en el estudio AVF3694g como en AVF3693g, los eventos de ICC de grado 3 o superior fueron algo más frecuentes entre los pacientes tratados con

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



bevacizumab en combinación con quimioterapia que entre los que recibieron quimioterapia sola. Esta observación concuerda con los resultados de otros estudios del carcinoma de mama metastásico sin tratamiento antraciclínico concomitante.

Neutropenia

Se ha observado un incremento de las tasas de neutropenia, neutropenia febril e infección con neutropenia grave (incluidos algunos casos mortales) en los pacientes tratados con ciertos regímenes quimioterápicos mielotóxicos más Avastin en comparación con la quimioterapia sola.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar negativamente al proceso de cicatrización de las heridas. Se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de las heridas con desenlace mortal.

El tratamiento con Avastin no debe iniciarse hasta que hayan transcurrido al menos 28 días desde una intervención de cirugía mayor o hasta que la herida quirúrgica haya cicatrizado por completo. En caso de complicaciones de la cicatrización durante el tratamiento con Avastin, éste debe retirarse temporalmente hasta la plena cicatrización de la herida. La administración de Avastin debe suspenderse de forma transitoria ante una intervención quirúrgica programada.

En raras ocasiones se han notificado casos de fascitis necrotizante, algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con Avastin; generalmente fueron secundarios a complicaciones de la cicatrización de heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas. En pacientes que desarrollen una fascitis necrotizante se interrumpirá la administración de Avastin y se instaurará cuanto antes el tratamiento pertinente.

Proteinuria

En los ensayos clínicos, la incidencia de proteinuria fue mayor en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) se observó hasta en el 1,4 % de los pacientes tratados con Avastin. En caso de síndrome nefrótico, se suspenderá definitivamente el tratamiento con Avastin.

Reacciones de hipersensibilidad, reacciones a la infusión

Los pacientes pueden sufrir reacciones a la infusión y reacciones de hipersensibilidad. Se recomienda observar estrechamente a los pacientes durante la administración de bevacizumab y tras la misma, como corresponde a cualquier infusión de un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico. En caso de que se produzca una reacción, se debe suspender la infusión e instaurar las medidas terapéuticas adecuadas. No está justificada la premedicación sistemática.

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Avastin puede alterar la fecundidad femenina. Por tanto, antes de comenzar el tratamiento de mujeres con capacidad de procrear con Avastin se deben analizar con ellas estrategias para preservar la fecundidad.

Reacciones adversas:

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Ensayos clínicos

Resumen del perfil de seguridad

Se han realizado estudios clínicos en pacientes con diversas neoplasias malignas tratados con Avastin, predominantemente en combinación con quimioterapia. En el presente apartado se presenta el perfil de seguridad de una población clínica de más de 5.500 pacientes participantes en ensayos clínicos. En el apartado 2.6.2 Experiencia poscomercialización se brinda información sobre la experiencia desde la comercialización.

Las reacciones adversas más graves fueron las siguientes:

- Perforación gastrointestinal
- Hemorragia, incluida hemorragia pulmonar y la hemoptisis, más frecuente en los pacientes con CPNM
- Tromboembolia arterial

Los análisis de los datos de seguridad clínica apuntan a que la hipertensión arterial y la proteinuria en el tratamiento con Avastin probablemente dependen de la dosis.

Considerando todos los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes tratados con Avastin fueron hipertensión arterial, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal.

Resumen tabulado de las reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En la tabla 1 se presentan las reacciones adversas asociadas al uso de Avastin en combinación con diversos regímenes quimioterapéuticos en múltiples indicaciones, según la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC). 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 ($< 1/10\ 000$). Estas reacciones se produjeron con una diferencia $\geq 2\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 3-5 según los criterios terminológicos comunes [CTC] para eventos adversos del National Cancer Institute [NCI]) o con una diferencia $\geq 10\%$ en comparación con el grupo de referencia (reacciones de grado 1-5 según los criterios NCI-CTC) en al menos uno de los ensayos clínicos principales. Las reacciones adversas se han incluido en la categoría adecuada de la siguiente tabla de acuerdo con la incidencia más alta registrada en cualquiera de los ensayos clínicos principales. En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad. Algunas de las reacciones adversas son habituales con la quimioterapia, aunque Avastin puede empeorarlas cuando se administra junto con antineoplásicos.

Entre dichas reacciones adversas se encuentran las siguientes: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar con la doxorubicina liposómica pegilada o la capecitabina; neuropatía sensitiva periférica con el paclitaxel o el oxaliplatino, y trastornos ungueales o alopecia con el paclitaxel, y paroniquia con el erlotinib.

Tabla 1 Reacciones adversas muy frecuentes o frecuentes



Clase de órganos, aparatos o sistemas afectados (SOC)	Reacciones de grado 3-5 según los CTC del NCI (diferencia $\geq 2\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)		Reacciones de todos los grados (diferencia $\geq 10\%$ entre los grupos de estudio al menos en un ensayo clínico)
	Muy frecuente	Frecuente	Muy frecuente
Infecciones e infestaciones		Sepsis Absceso Celulitis Infección	Paroniquia
Trastornos de los sistemas hemático o linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Deshidratación Hiponatremia	Anorexia Hipomagnesemia Hiponatremia
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía sensorial periférica	Accidente cerebrovascular Síncope Somnolencia Cefalea	Disgeusia Cefalea Disartría
Trastornos oculares			Trastorno ocular Lagrimación aumentada
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca congestiva Taquicardia supraventricular	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Tromboembolia (arterial) Trombosis venosa profunda Hemorragia	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Embolia pulmonar Disnea Hipoxia Epistaxis	Disnea Epistaxis Rinitis Tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Vómitos Dolor abdominal	Perforación intestinal Íleo Obstrucción intestinal Fístula recto vaginales** Trastorno Gastrointestinal Estomatitis Proctalgia	Estreñimiento Estomatitis Hemorragia rectal Diarrea
Trastornos endocrinos			Insuficiencia ovárica**

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Síndrome de eritrodismetasia palmoplantar	Dermatitis exfoliativa Piel seca Decoloración de la piel
Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos		Debilidad muscular Mialgia Artralgias Dolor de espalda	Artralgia
Trastornos del aparato urinario		Proteinuria Infección urinaria	Proteinuria
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Astenia Fatiga	Dolor Letargia Inflamación de las mucosas	Pirexia Astenia Dolor Inflamación de las mucosas
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Dolor pélvico	
Exploraciones complementarias			Disminución del peso

* Según los resultados de un subestudio del ensayo AVF3077s (NSABP C-08) en 295 pacientes

** Las fistulas rectovaginales son las fistulas más frecuentes de la categoría de las fistulas entero-vaginales.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en ensayos clínicos

En los pacientes tratados con Avastin se han observado las siguientes reacciones adversas, notificadas de acuerdo con los criterios NCI-CTC (Instituto Nacional del Cáncer de Canadá):

Perforaciones y fístulas gastrointestinales

Se ha asociado Avastin con casos graves de perforación gastrointestinal. En los estudios clínicos se ha notificado perforación gastrointestinal con una incidencia inferior al 1% en pacientes con carcinoma de mama metastásico o CPNM no escamoso, hasta el 2% en pacientes con carcinoma de células renales metastásico o con cáncer de ovario en tratamiento de primera línea y hasta el 2,7% (fístula y absceso gastrointestinal inclusive) en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico. Casos de perforación gastrointestinal también se han observado en pacientes con glioblastoma en recidiva.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), las perforaciones gastrointestinales (de todos los grados), se notificaron en el 3,2% de las pacientes; en todos estos casos, las pacientes tenían antecedentes de radioterapia pélvica. La presentación de estos eventos adversos difería en el tipo y la intensidad: desde la observación de gas libre en una radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin tratamiento, hasta una perforación intestinal con absceso abdominal y desenlace letal. En algunos casos había inflamación intraabdominal subyacente por enfermedad ulcerosa gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o colitis asociada a quimioterapia. Una relación causal entre el proceso inflamatorio intraabdominal o la perforación gástrica y Avastin no se ha establecido.

Se notificaron casos con desenlace mortal en un tercio de los casos graves de perforación gastrointestinal, lo que representa el 0,2 – 1% de todos los pacientes tratados con Avastin

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los ensayos clínicos de Avastin, se notificaron fístulas gastrointestinales (de todos los grados) con una incidencia de hasta 2% en pacientes con cáncer colorrectal y cáncer de ovario metastásicos, pero también se notificaron con menor frecuencia en pacientes con otros tipos de cáncer.

En un ensayo de pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico, la incidencia de fístulas gastrointestinales-vaginales fue del 8,3% en las pacientes tratadas con Avastin y del 0,9% en las pacientes de referencia; todas ellas tenían antecedentes de radioterapia pélvica. Las pacientes que presenten fístulas gastrointestinales-vaginales también pueden tener obstrucciones intestinales y precisar de intervenciones quirúrgicas y de ostomías de descarga.

Fístulas no gastrointestinales

El uso de Avastin se ha asociado a casos graves de fístulas, en ocasiones con un desenlace mortal.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (GOG-240), el 1,8% de las pacientes tratadas con Avastin y el 1,4% de las pacientes de referencia presentaron fístulas no gastrointestinales, vaginales, vesicales o del aparato genital femenino.

En casos poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ - $< 1\%$) se han descrito otros tipos de fístulas en zonas corporales distintas al tubo gastrointestinal (por ejemplo: fístulas broncopleurales o biliares) en diversas indicaciones. También se han notificado casos de fístulas en la experiencia desde la comercialización de Avastin.

Estos eventos tuvieron lugar entre 1 semana y más de 1 año después de iniciar el tratamiento con Avastin; la mayoría de ellos se presentaron en los 6 primeros meses de tratamiento.

Hemorragia

En ensayos clínicos de todas las indicaciones, la incidencia global de hemorragia de grado 3–5 según los criterios NCICTC fue del 0,4–6,9% en los pacientes tratados con Avastin frente al 0 – 4,5% en los del grupo de control con quimioterapia. Los eventos hemorrágicos observados en los estudios clínicos con Avastin consistieron principalmente en hemorragia asociada al tumor (v. más abajo) y hemorragia mucocutánea menor (por ejemplo: epistaxis).

- Hemorragia asociada al tumor

Se han observado casos de hemorragia pulmonar o hemoptisis grave o masiva primordialmente en los estudios realizados en pacientes con CPNM. Entre los posibles factores de riesgo se encuentran los siguientes: características histopatológicas de carcinoma escamoso, tratamiento con antirreumáticos o antiinflamatorios, tratamiento con anticoagulantes, radioterapia previa, tratamiento con Avastin, antecedentes de aterosclerosis, tumor en el sistema nervioso central y cavitación tumoral antes del tratamiento o durante el mismo. Las únicas variables que presentaban una correlación estadísticamente significativa con la hemorragia eran el tratamiento con Avastin y la citología escamosa. De los estudios subsiguientes se excluyó a los pacientes con CPNM con características histopatológicas conocidas de carcinoma escamoso o con características histopatológicas mixtas con predominio del carcinoma escamoso, mientras que se incluyó a los pacientes con características histopatológicas tumorales desconocidas.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En los pacientes con CPNM, excluidos aquellos con tumores con predominio de las características histopatológicas de carcinoma escamoso, la frecuencia de eventos de todos los grados fue $\leq 9,3$ % con el tratamiento con Avastin más quimioterapia en comparación con hasta el 5 % en los que recibieron solamente quimioterapia. Se han observado eventos de grado 3-5 en $\leq 2,3$ % de los pacientes tratados con Avastin más quimioterapia y en < 1 % de los que recibieron solamente quimioterapia. Las hemorragias pulmonares y las hemoptisis importantes o masivas pueden producirse repentinamente; hasta dos tercios de las hemorragias pulmonares graves tuvieron un desenlace mortal.

En los pacientes con carcinoma colorrectal se han descrito hemorragias gastrointestinales, incluidas hemorragia rectal y melena, y se han valorado como hemorragias asociadas al tumor.

Las hemorragias asociadas al tumor se observaron también en raras ocasiones en otros tipos de tumores y localizaciones, e incluyeron casos de hemorragia en el sistema nervioso central (SNC) en pacientes con metástasis en el SNC y en pacientes con glioblastoma.

La incidencia de hemorragia del SNC en pacientes con metástasis del SNC no tratadas que recibieron bevacizumab no se ha evaluado prospectivamente en estudios clínicos aleatorizados. En un análisis exploratorio retrospectivo de los datos de 13 estudios clínicos aleatorizados finalizados en pacientes con diversos tipos de tumor, 3 de 91 (3,3%) con metástasis cerebrales sufrieron hemorragia del SNC (grado 4 en todos los casos) cuando recibieron bevacizumab frente a 1 (grado 5) de 96 (1%) no tratados con bevacizumab. En dos estudios posteriores realizados en pacientes con metástasis cerebrales tratadas (unos 800 pacientes) se notificó un caso de hemorragia del SNC de grado 2.

Los pacientes con glioblastoma en recidiva pueden sufrir hemorragia intracraneal. En el estudio AVF3708g se notificó hemorragia del SNC en el 2,4% (2/84) de los pacientes del grupo de Avastin en monoterapia (grado 1) y en el 3,8% (3/79) de los tratados con Avastin e irinotecán (grados 1, 2 y 4).

En todos los estudios clínicos con Avastin, la tasa de hemorragias mucocutáneas ha sido de hasta el 50% en los pacientes tratados con Avastin. Por lo general, consistieron en epistaxis de grado 1 según los criterios NCI-CTC, con una duración inferior a 5 minutos, resuelta sin intervención médica y que no obligó a cambiar el régimen terapéutico de Avastin. De los datos clínicos sobre seguridad se infiere que la incidencia de hemorragias mucocutáneas menores (por ejemplo: epistaxis) puede depender de la dosis.

También ha habido episodios menos frecuentes de hemorragia mucocutánea menor en otras localizaciones, como hemorragia gingival y hemorragia vaginal.

Hipertensión

En los ensayos clínicos, con la excepción del estudio JO25567, la incidencia global de hipertensión (de todos los grados) fue de hasta el 42,1 % en los grupos en los que se administró Avastin, en comparación con una incidencia de hasta el 14 % en los grupos de referencia. La incidencia global de hipertensión arterial de grado 3 y 4 según los NCI-CTC en pacientes tratados con Avastin fue del 0,4-17,9 %. La hipertensión de grado 4 (crisis hipertensiva) se registró en $\leq 1,0$ % de los pacientes tratados con Avastin y en $\leq 0,2$ % de los pacientes que solamente recibieron la misma quimioterapia.

En el estudio JO25567, se observó hipertensión de todos los grados en el 77,3 % de los pacientes que recibieron bevacizumab en combinación con erlotinib como tratamiento de primera línea del CPNM no escamoso con mutaciones activadoras de EGFR, en comparación con el 14,3 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. Se observó

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



hipertensión de grado 3 en el 60,0 % de los pacientes tratados con bevacizumab en combinación con erlotinib, en comparación con el 11,7 % de los pacientes tratados con erlotinib solo. No se registró ningún evento de hipertensión de grado 4 o 5.

En general, la hipertensión se controló adecuadamente con antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, diuréticos e inhibidores de los canales del calcio. En raras ocasiones condujo a la suspensión del tratamiento con Avastin o la hospitalización.

Se ha notificado en muy raras ocasiones encefalopatía hipertensiva, algunas de ellas letales. El riesgo de hipertensión asociada a Avastin no guardaba relación con las características basales del paciente, enfermedades subyacentes o tratamientos concomitantes.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Se han notificado 2 casos (0,8 %) confirmados de síndrome de encefalopatía posterior reversible en un estudio clínico. Los síntomas generalmente se resolvieron o mejoraron en unos cuantos días, aunque algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Tromboembolia

- Tromboembolia arterial

Entre los pacientes tratados Avastin de todas las indicaciones se observó un incremento de la incidencia de episodios tromboembólicos arteriales, como (accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio, accidentes isquémicos transitorios y otros eventos tromboembólicos arteriales.

En los ensayos clínicos, la incidencia global osciló entre $\leq 5,9\%$ en los grupos que recibieron Avastin y $1,7\%$ en los grupos de referencia tratados con quimioterapia. Se notificaron desenlaces mortales en el $0,8\%$ de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con quimioterapia y en el $0,5\%$ de los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Se notificaron accidentes cerebrovasculares (incluidos los accidentes isquémicos transitorios) en $\leq 2,7\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,5\%$ de los pacientes del grupo de referencia: el infarto de miocardio se registró en el $1,4\%$ de los pacientes tratados con Avastin y en el $0,7\%$ de los pacientes del grupo de referencia.

En el ensayo clínico AVF2192g se incluyó a pacientes con cáncer colorrectal metastásico en los que no estaba indicado el tratamiento con irinotecán. En este ensayo, se observaron eventos tromboembólicos arteriales en el 11% (11/100) de los pacientes tratados con Avastin y en el $5,8\%$ (6/104) de los pacientes del grupo de referencia que recibieron quimioterapia. En el estudio AVF3708g, un ensayo clínico no comparativo en pacientes con glioblastoma recidivante, se registraron eventos tromboembólicos arteriales en $\leq 6,3\%$ (5/79) de los pacientes que recibieron Avastin en combinación con irinotecán y en $\leq 4,8\%$ (4/84) de los pacientes tratados solamente con Avastin.

Tromboembolia venosa

En ensayos clínicos en todas las indicaciones, la incidencia global de eventos tromboembólicos venosos fue del $2,8\%$ - $17,3\%$ en los grupos que incluían Avastin, en comparación con el $3,2\%$ - $15,6\%$ en los grupos de referencia que recibieron quimioterapia.

Entre los episodios de tromboembolia venosa se encontraban la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Se han notificado eventos tromboembólicos venosos de grado 3-5 en $\leq 7,8$ % de los pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab, en comparación con $\leq 4,9$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia. Los pacientes que han sufrido un evento de tromboembolia venosa pueden tener un riesgo elevado de recidiva si reciben Avastin en combinación con quimioterapia, en comparación con los que reciben solamente quimioterapia. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer cervicouterino persistente, recidivante o metastásico (estudio GOG-0240), grado 3-5 se han notificado eventos tromboembólicos en $\leq 10,6$ % de los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab, en comparación con $\leq 5,4$ % en los pacientes que recibieron solamente quimioterapia.

Insuficiencia cardíaca congestiva

En los ensayos clínicos con Avastin se ha observado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) en todas las indicaciones oncológicas estudiadas hasta la fecha, pero predominantemente en las pacientes con carcinoma de mama metastásico. En cinco estudios de fase III (AVF2119g, E2100, BO17708 y AVF3694g) en pacientes con carcinoma de mama metastásico se describió ICC de grado 3 o superior en hasta el 3,5% de las pacientes tratadas con Avastin en combinación con quimioterapia frente a hasta un 0,9% en los grupos de control. En las pacientes del estudio AVF3694g tratadas con antraciclinas concomitantemente con bevacizumab se registraron incidencias de ICC de grado 3 o superior en los grupos de bevacizumab y de control similares a las observadas en otros estudios del carcinoma de mama metastásico: 2,9% en el grupo de antraciclina más bevacizumab y 0% en el grupo de antraciclina y placebo.

Además, las incidencias de ICC de todos los grados en el estudio AVF3694g fueron similares en los grupos de antraciclina más Avastin (6,2%) y de antraciclina más placebo (6,0%). En la mayoría de las pacientes que presentaron una ICC durante los estudios de cáncer de mama metastásico se observó una mejoría de los síntomas y/o de la función ventricular izquierda tras el tratamiento médico correspondiente.

En la mayoría de los estudios clínicos con Avastin se excluyó a los pacientes con ICC preexistente de clase II – IV de la NYHA, por lo que no hay información disponible sobre el riesgo de ICC en esta población.

La exposición anterior a antraciclinas o una radioterapia anterior de la pared torácica pueden constituir factores de riesgo posibles de ICC.

Se ha observado una incidencia elevada de ICC en un ensayo clínico de pacientes con linfoma de linfocitos B grandes difuso cuando recibieron bevacizumab con una dosis acumulada de doxorubicina >300 mg/m². En este ensayo clínico de fase III se comparó el tratamiento con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) más bevacizumab con el tratamiento con R-CHOP sin bevacizumab. Aunque la incidencia de ICC fue, en ambos grupos, superior a la observada previamente con el tratamiento con doxorubicina, la tasa fue mayor en el grupo de R-CHOP más bevacizumab.

Cicatrización de heridas

Avastin puede afectar adversamente a la cicatrización de heridas, por lo que se excluyó de los ensayos de fase III a los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor en los 28 días anteriores al inicio del tratamiento con Avastin.

En los ensayos clínicos en el cáncer colorrectal metastásico, no se observó un riesgo elevado de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los pacientes que se habían sometido a una intervención de cirugía mayor 28-60 días antes de iniciar el tratamiento con Avastin. Se encontró una incidencia elevada de hemorragia postoperatoria o de complicaciones de la cicatrización de heridas en los 60 días

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



siguientes a una intervención de cirugía mayor si el paciente estaba recibiendo Avastin en el momento de la cirugía. La incidencia osciló entre el 10% (4/40) y el 20% (3/15).

Durante el uso de Avastin se han notificado casos de complicaciones graves de la cicatrización de heridas, algunas de ellas con desenlace mortal.

En los ensayos en el cáncer de mama localmente recidivante y metastásico, se observaron complicaciones de la cicatrización de las heridas de grado 3-5 en $\leq 1,1\%$ de los pacientes que recibieron Avastin y en el 0,9% de los pacientes de los grupos de referencia.

En un estudio de pacientes con glioblastoma recidivante (estudio AVF3708g), la incidencia de complicaciones postoperatorias de la cicatrización de heridas (incluida la dehiscencia de la herida quirúrgica y la fuga de líquido cefalorraquídeo en caso de craneotomía) fue del 3,6% en los pacientes tratados con Avastin en monoterapia y del 1,3% en los que recibieron Avastin más irinotecán.

Proteinuria

En los ensayos clínicos se han registrado casos de proteinuria en el 0,7-54,7 % de los pacientes que recibieron Avastin. La intensidad de la proteinuria osciló entre una oligoproteinuria asintomática y transitoria y el síndrome nefrótico. Se registraron casos de proteinuria de grado 3 en $\leq 8,1\%$ de los pacientes tratados, y casos de proteinuria de grado 4 (síndrome nefrótico) en $\leq 1,4\%$ de los pacientes tratados.

Los pacientes con antecedentes de hipertensión arterial pueden tener un riesgo elevado de presentar proteinuria cuando son tratados con Avastin. Existen indicios de que la proteinuria de grado 1 puede estar relacionada con la dosis de Avastin. Se recomienda realizar pruebas para detectar una posible proteinuria antes de iniciar el tratamiento con Avastin. En la mayoría de los estudios clínicos, las concentraciones de proteínas en la orina ≥ 2 g/24 h implicaron la suspensión de la administración de Avastin hasta recuperar un valor < 2 g/24 h.

Hipersensibilidad, reacciones a la infusión

En algunos estudios clínicos, las reacciones anafilácticas y anafilactoides se notificaron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con Avastin en combinación con quimioterapia que en los que recibieron quimioterapia sola. La incidencia de estas reacciones fue frecuente en algunos estudios clínicos con Avastin (hasta un 5% en los pacientes tratados con bevacizumab).

Insuficiencia ovárica / Fecundidad

Se ha evaluado la incidencia de nuevos casos de insuficiencia ovárica, definida como amenorrea durante 3 o más meses, concentración de FSH ≥ 30 mUI/ml y test de embarazo con determinación de β -HCG en sangre negativo. Entre las pacientes tratadas con bevacizumab se han descrito con más frecuencia nuevos casos de insuficiencia ovárica. Tras retirar el tratamiento con bevacizumab, la función ovárica se recuperó en la mayoría de ellas. Se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con bevacizumab en la fecundidad.

Pacientes Ancianos

En ensayos clínicos aleatorizados, la edad superior a 65 años se asoció a un riesgo elevado de presentar eventos tromboembólicos arteriales, incluidos el accidente cerebrovascular, el accidente isquémico transitorio y el infarto de miocardio, en comparación con los pacientes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



≤65 años, al administrar tratamiento con Avastin. Otras reacciones que se observaron con mayor frecuencia en los pacientes >65 años fueron la leucopenia y la trombocitopenia de grado 3-4, así como la neutropenia, la diarrea, las náuseas, las cefaleas y la fatiga de todos los grados.

En un ensayo clínico en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (estudio AVF2107), no se observó un aumento de la incidencia de otras reacciones —como perforación gastrointestinal, complicaciones de la cicatrización de las heridas, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia— en pacientes ancianos (>65 años) tratados con Avastin, en comparación con los pacientes ≤65 años tratados con Avastin.

Alteraciones analíticas

El tratamiento con Avastin puede asociarse a una disminución de la cifra de neutrófilos, a un descenso del número de leucocitos y a la presencia de proteínas en la orina.

En los ensayos clínicos, se observaron las siguientes alteraciones analíticas de grado 3 y 4 con una incidencia elevada (≥2%) en los pacientes tratados con Avastin en comparación con los pacientes de los grupos de referencia: hiperglucemia, concentración de hemoglobina reducida, hipopotasemia, hiponatremia, disminución de la cifra de leucocitos, aumento del tiempo de protrombina (TP) y del índice internacional normalizado (INR).

En ensayos clínicos se ha demostrado que el aumento pasajero de la creatinina sérica (1,5-1,9 veces por encima de la concentración inicial), tanto con proteinuria como sin ella, se asocia al uso de Avastin. El aumento observado de la creatinina sérica no se asoció a una mayor incidencia de manifestaciones clínicas de insuficiencia renal en los pacientes tratados con Avastin.

Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas en la experiencia poscomercialización con Avastin (tabla 2), basándose en notificaciones espontáneas de casos y en casos publicados. Las reacciones adversas se presentan conforme a la categoría del MedDRA de órganos, aparatos o sistemas afectados, y la estimación de la correspondiente categoría de frecuencia de cada reacción adversa se basa en la siguiente clasificación: muy frecuente (≥1/10), frecuente (≥1/100 a <1/10), poco frecuente (≥1/1000 a <1/100), rara (≥1/10 000 a <1/1000), muy rara (<1/10 000).

Tabla 2: Reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Reacciones adversas	Categoría de frecuencia	Referencia bibliográfica
Infecciones e infestaciones		
Fascitis necrotizante ^{1,2}	Rara	107
Trastornos del sistema inmunitario		
Hipersensibilidad ^{2,4}	Desconocida	81
Reacciones a la infusión ³	Desconocida	81
Trastornos del sistema nervioso		
Encefalopatía hipertensiva ^{3,4}	Muy rara	35
Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR) ²	Rara	36
Trastornos vasculares		
Microangiopatía trombótica renal, manifestada clínicamente como proteinuria ^{2,4}	Desconocida	71, 72
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Perforación del tabique nasal	Desconocida	49
Hipertensión pulmonar	Desconocida	55
Disfonía	Frecuente	66
Trastornos gastrointestinales		
Úlcera gastrointestinal	Desconocida	82
Trastornos hepato biliares		
Perforación de la vesícula biliar	Desconocida	101
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Osteonecrosis de mandíbula ⁵	Desconocida	87
Osteonecrosis en localizaciones aparte de la mandíbula ^{6,7}	Desconocida	118
Trastornos congénitos, familiares y genéticos		
Anomalías fetales ⁸	Desconocida	115

¹ Generalmente secundaria a complicaciones de la cicatrización de las heridas, perforación gastrointestinal o formación de fístulas.

² V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales.

³ Las siguientes son posibles manifestaciones concomitantes: disnea o dificultad para respirar; rubefacción, enrojecimiento o erupción; hipotensión o hipertensión; desaturación de oxígeno; dolor torácico; escalofríos; y náuseas o vómitos.

⁴ V. 2.6.1 Reacciones adversas - Ensayos clínicos.

⁵ Se han observado casos de osteonecrosis de mandíbula en pacientes tratados con Avastin principalmente en asociación con el uso anterior o concomitante de bisfosfonatos.

⁶ Casos observados en pacientes pediátricos tratados con Avastin. V. 2.5.4 Uso en poblaciones especiales, Uso en pediatría.

⁷ La osteonecrosis observada en la población pediátrica en ensayos no realizados por la empresa se identificó mediante la farmacovigilancia y, por lo tanto, se ha añadido en el apartado de la experiencia poscomercialización, dado que en los datos publicados no había información sobre el grado según los CTC ni sobre la tasa de notificación.

⁸ Se han observado casos en mujeres tratadas con bevacizumab solo o en combinación con conocidos quimioterápicos embriotóxicos. V. 2.5.2 Uso en poblaciones especiales, Embarazo.

Descripción de determinadas reacciones adversas registradas en la experiencia poscomercialización

Trastornos oculares (notificados en relación al uso intravítreo no aprobado)
Endoftalmitis infecciosa (frecuencia desconocida; algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; se ha descrito un caso de extensión extraocular de una infección que dio lugar

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



a una meningoencefalitis; Inflamación intraocular (algunos casos dieron lugar a una ceguera permanente; incluido un conglomerado de casos de inflamación ocular grave que dio lugar a la ceguera tras la formulación de un quimioterápico anticanceroso para administración i.v.), como endoftalmitis estéril, uveítis y vitritis; Desprendimiento de retina (frecuencia desconocida); Desgarro del epitelio pigmentario de la retina (frecuencia desconocida); Aumento de la presión intraocular (frecuencia desconocida); Hemorragia intraocular, como hemorragia vítrea o hemorragia retiniana (frecuencia desconocida); Hemorragia conjuntival (frecuencia desconocida).

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de inflamación intraocular con Avastin (hazard ratio [razón de riesgos instantáneos; HR] ajustada: 1,82; IC 99 %: 1,20-2,76) (incidencia: 0,46 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año), así como un aumento del riesgo de intervención de cataratas (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,33 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,64 eventos por 100 pacientes y año).

Tras aplicar métodos variables y no validados de formulación, conservación y manipulación de Avastin, se han notificado eventos oculares adversos graves (como la endoftalmitis infecciosa y otras enfermedades inflamatorias oculares) que afectaron a múltiples pacientes.

Eventos sistémicos (notificados tras el uso intravítreo no aprobado)

En un estudio observacional de bases de datos administrativas en el que se comparó el uso intravítreo no aprobado de Avastin con el tratamiento aprobado en pacientes tratados por degeneración macular senil exudativa («húmeda»), se encontró un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico con Avastin (HR ajustada: 1,57; IC 99 %: 1,04-2,37) (incidencia: 0,41 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 0,26 eventos por 100 pacientes y año) así como un aumento del riesgo de mortalidad global (HR ajustada: 1,11; IC 99 %: 1,01-1,23) (incidencia: 6,03 eventos por 100 pacientes y año; grupo de comparación: 5,51 eventos por 100 pacientes y año).

En un segundo estudio de observación se obtuvieron resultados similares en cuanto a la mortalidad por todas las causas. En un ensayo clínico comparativo y aleatorizado en el que se comparó el uso de Avastin no autorizado con un tratamiento aprobado en pacientes con degeneración macular senil exudativa («húmeda») se notificó un riesgo elevado de eventos adversos sistémicos graves con Avastin, la mayoría de los cuales implicaron la hospitalización (índice de riesgo ajustado: 1,29; IC 95 %: 1,01-1,66).

Interacciones:

Efecto de los antineoplásicos en la farmacocinética del bevacizumab

En los análisis farmacocinéticos poblacionales no se observó ninguna interacción de la quimioterapia coadministrada en la farmacocinética de Avastin (bevacizumab). No hubo diferencias estadística o clínicamente significativas en el aclaramiento del bevacizumab entre los pacientes que habían recibido Avastin en monoterapia y los tratados con Avastin en asociación con interferón α -2a, erlotinib o diversas quimioterapias (IFL, 5-FU/LV, carboplatino/paclitaxel, capecitabina, doxorubicina o cisplatino/gemcitabina).

Efecto del bevacizumab en la farmacocinética de otros antineoplásicos

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



No se han observado interacciones clínicamente significativas en la farmacocinética del interferón α -2a, el erlotinib (y su metabolito activo OSI-420) o los antineoplásicos irinotecán (y su metabolito activo SN38), capecitabina, oxaliplatino (determinada mediante la medición de la concentración de platino libre y platino total) y cisplatino administrados concomitantemente. No pueden extraerse conclusiones respecto a la repercusión del bevacizumab en la farmacocinética de la gemcitabina.

Bevacizumab en combinación con maleato de sunitinib

En dos estudios clínicos del carcinoma de células renales metastásico se notificó anemia hemolítica microangiopática en 7 de 19 pacientes tratados con bevacizumab (10 mg/kg cada dos semanas) en combinación con maleato de sunitinib (50 mg al día).

La anemia hemolítica microangiopática es un trastorno hemolítico que puede manifestarse por fragmentación eritrocítica, anemia y trombocitopenia. En algunos de estos pacientes se observó también hipertensión arterial (incluidas las crisis hipertensivas), concentración de creatinina elevada y síntomas neurológicos. Todos estos eventos adversos revirtieron tras retirar el bevacizumab y el maleato de sunitinib

Vía de administración: Intravenosa

Dosificación y Grupo etario:

Instrucciones generales

Avastin debe ser preparado por un profesional sanitario siguiendo una técnica aséptica.

La dosis inicial de Avastin debe administrarse en infusión intravenosa (i.v.) con una duración de 90 minutos. Si la primera infusión se tolera bien, la segunda puede administrarse en 60 minutos. Si la infusión de 60 minutos se tolera adecuadamente, todas las infusiones siguientes pueden administrarse en 30 minutos.

No se recomienda reducir la dosis de Avastin en presencia de eventos adversos. Si es preciso, Avastin deberá suspenderse definitiva o temporalmente como se describe en Advertencias y precauciones generales.

Avastin no está formulado para uso intravítreo.

Carcinoma colorrectal metastásico (CCRm)

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 5 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Tratamiento de segunda línea: 5 mg/kg o 10 mg/kg una vez cada 2 semanas o 7,5 mg/kg o 15 mg/kg una vez cada 3 semanas.

Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente. Los pacientes previamente tratados con Avastin pueden proseguir el tratamiento con Avastin tras la primera progresión.

Carcinoma pulmonar no microcítico (CPNM) avanzado, metastásico o recurrente

Tratamiento de primera línea del CPNM en combinación con quimioterapia que incluya algún derivado del platino

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Avastin debe administrarse junto con quimioterapia que incluya un derivado del platino durante ≤ 6 ciclos de tratamiento, continuando con Avastin en monoterapia hasta la progresión de la enfermedad.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en cisplatino es de 7,5 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

La dosis recomendada de Avastin en combinación con quimioterapia basada en carboplatino es de 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, en infusión i.v.

Tratamiento de primera línea del CPNM con mutaciones activadoras de EGFR en combinación con erlotinib

La dosis recomendada de Avastin cuando se usa junto con erlotinib es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas en infusión i.v.

Se recomienda que el tratamiento con Avastin junto con erlotinib se mantenga hasta la progresión de la enfermedad. Consúltese la ficha técnica completa del erlotinib en lo que respecta a la selección de los pacientes y la posología.

Cáncer renal avanzado o metastásico (CRm)

La dosis recomendada de Avastin es de 10 mg/kg una vez cada 2 semanas, en infusión i.v. Se recomienda continuar el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Cáncer epitelial de ovario -- Estadío III y IV

La dosis recomendada de Avastin, administrada en infusión i.v., es la siguiente:

Tratamiento de primera línea: 15 mg/kg una vez cada 3 semanas, cuando se administra en asociación con carboplatino y paclitaxel durante ≤ 6 ciclos de tratamiento; a continuación, se usará Avastin en monoterapia durante 15 meses o hasta la progresión de la enfermedad (lo que suceda primero).

Cáncer cervicouterino

Avastin se administra en asociación con alguno de los siguientes regímenes de quimioterapia: paclitaxel y cisplatino o paclitaxel y topotecán (en Ensayos clínicos/Eficacia, Estudio GOG-0240, se presenta más información sobre los regímenes de quimioterapia).

La dosis recomendada de Avastin es de 15 mg/kg 1 vez cada 3 semanas, en infusión i.v. Se recomienda mantener el tratamiento con Avastin hasta la progresión de la enfermedad subyacente.

Pautas posológicas especiales

Uso en pediatría: No se han determinado la seguridad y la eficacia de Avastin en niños y adolescentes (<18 años).

Uso en geriatría: No es preciso ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años.

Insuficiencia renal: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia renal.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Insuficiencia hepática: No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Avastin en pacientes con insuficiencia hepática.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora respuesta al Auto No. 2021009071 emitido mediante Acta No. 03 de 2021 SEMNNIMB, numeral 3.6.5, con el fin de dar respuesta a los requerimientos frente al proceso de aprobación de evaluación farmacológica, con el fin de continuar con el proceso de renovación de Registro Sanitario para el producto de la referencia.

- Evaluación farmacológica
- Inserto CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20211168442
- Información para prescribir CDS 36.0 de octubre de 2018 allegado mediante radicado No. 20211168442

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.8. ACLARACIONES

3.8.1. HYPER HEP ® B

Expediente : 20055505
Radicado : 20181220068 / 20191109247 / 20211232028
Fecha : 03/11/2021
Interesado : Grifols Therapeutics LLC.

Composición: Cada mL de solución contiene 220 UI de inmunoglobulina humana con anticuerpos hepatitis B

Forma farmacéutica: Solución Inyectable Intramuscular

Solicitud: El interesado solicita a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora, aclarar el concepto emitido mediante Acta No. 13 de 2019 numeral 3.6.11 SEMNNIMB, en el sentido de corregir la versión del inserto aprobado.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

3.10. OTROS

3.10.1. CONTRAVE®

Expediente : 20168852
Radicado : 20191168599 / 20201169727 / 20211159225
Fecha : 10/08/2021
Interesado : Merck S.A.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Composición:

Cada comprimido recubierto contiene 8 mg de Naltrexona Clorhidrato y 90 mg de Bupropion Clorhidrato

Forma farmacéutica: Comprimido recubierto de liberación prolongada

Indicaciones:

Contrave® está indicado, como complemento de una dieta reducida en calorías y el aumento de la actividad física, para el control del peso en pacientes adultos (≥ 18 años) con un Índice de Masa Corporal inicial (IMC) de

- ≥ 30 kg/m² (obeso), o
- ≥ 27 kg/m² a < 30 kg/m² (sobrepeso) en presencia de uno o más comorbilidades relacionadas con el peso (por ejemplo, diabetes tipo 2, dislipidemia o hipertensión controlada).

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la(s) sustancia(s) activa(s) o a cualquiera de los excipientes
- Pacientes con hipertensión no controlada
- Pacientes con trastorno convulsivo actual o antecedente de convulsiones
- Pacientes con tumor conocido del sistema nervioso central
- Pacientes que sufren de síndrome agudo de abstinencia del alcohol o benzodiazepinas
- Pacientes que reciben cualquier tratamiento concomitante que contenga Bupropión o Naltrexona
- Pacientes con un diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa
- Pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona) o pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos
- Pacientes que reciben la administración concomitante de inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO). Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®

Precauciones y advertencias:

La seguridad y tolerabilidad de CONTRAVE® deben evaluarse en intervalos regulares.

El tratamiento debe discontinuarse si hay preocupaciones de seguridad y tolerabilidad del tratamiento en curso, incluyendo preocupaciones sobre la elevación de la presión arterial.

El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Suicidio o comportamiento suicida

CONTRAVE® contiene Bupropión, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, similar a algunas sustancias activas usadas para el tratamiento de la depresión. Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en sujetos adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en sujetos menores de 25 años, en comparación con placebo.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



En ensayos clínicos controlados con placebo con CONTRAVE® para el tratamiento de la obesidad en sujetos adultos, no se reportaron suicidios ni intentos de suicidio en estudios de hasta 56 semanas de duración con CONTRAVE®. La ideación suicida no se reportó con mayor frecuencia en sujetos tratados con CONTRAVE®, en comparación con placebo. Se han reportado eventos suicidas (incluyendo ideación suicida) en sujetos de todas las edades tratados con Naltrexona / Bupropión en el período postcomercialización.

La supervisión estrecha de pacientes y, en particular, de pacientes adultos y aquellos con alto riesgo, debe acompañar la terapia con CONTRAVE®, especialmente al inicio del tratamiento y luego de cambios en la dosis. Los pacientes (y los cuidadores de los pacientes) deben ser alertados sobre la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida y cambios inusuales en el comportamiento y buscar inmediatamente asesoría médica si se presentan estos síntomas.

Crisis epilépticas:

Bupropión está asociado con un riesgo de crisis epilépticas relacionado con la dosis; la liberación prolongada (LP) de 300 mg de Bupropión genera una incidencia estimada de crisis de 0.1%. Las concentraciones plasmáticas de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración de una dosis única de 180 mg de Bupropión en comprimidos de CONTRAVE® son comparables con las concentraciones observadas luego de la administración de una dosis única de 150 mg de Bupropión LP; sin embargo, no se han realizados estudios para determinar las concentraciones de Bupropión y metabolitos de Bupropión luego de la administración repetida de comprimidos de CONTRAVE®, en comparación con comprimidos LP de Bupropión. Se desconoce si el riesgo de crisis epilépticas con Bupropión está relacionado con Bupropión o con un metabolito de Bupropión, y no hay datos que demuestren la comparabilidad de las concentraciones plasmáticas con la administración repetida, existe la duda si la administración de dosis repetidas de CONTRAVE® puede estar asociada con una tasa similar de crisis epilépticas a la de Bupropión LP 300 mg.

La incidencia de crisis epilépticas en sujetos que recibían CONTRAVE® en ensayos clínicos fue de aproximadamente 0.06% (2/3239 sujetos), en comparación con 0.0% (0/1515 sujetos) con placebo.

La incidencia de crisis epilépticas, junto con la incidencia de convulsiones en sujetos que recibían CONTRAVE® en un estudio extensivo de efectos cardiovasculares, no fue mayor a la tasa de crisis epilépticas registrada con Bupropión como agente único en las dosis aprobadas.

El riesgo de sufrir una crisis epiléptica también está relacionado con los factores, situaciones clínicas y medicamentos concomitantes del paciente, los cuales deben considerarse al seleccionar los pacientes tratados con CONTRAVE®. CONTRAVE® debe discontinuarse y no reiniciarse en pacientes que experimentan una crisis epiléptica mientras reciben tratamiento con este medicamento. Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que pueden aumentar el riesgo de sufrir crisis epilépticas, incluyendo:

- antecedentes de traumatismo en la cabeza
- uso excesivo de alcohol o adicción a cocaína o estimulantes
- considerando que el tratamiento con CONTRAVE® puede producir una reducción de la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos debe evaluarse para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epiléptica

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- la administración concomitante de medicamentos que pueden disminuir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes.

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes con tumor en el sistema nervioso central, diagnóstico actual o previo de bulimia o anorexia nerviosa o síndrome de abstinencia de sedantes.

Pacientes que reciben analgésicos opiáceos:

CONTRAVE® no debe administrarse a pacientes que reciben terapia crónica con opiáceos. Si se requiere la terapia con opiáceos, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. En pacientes que requieren terapia intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis de opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar.

Intento de superar el bloqueo:

El intento de superar cualquier bloqueo de opiáceos de Naltrexona administrando grandes cantidades de opiáceos exógenos es muy peligroso y puede producir una sobredosis fatal o una intoxicación potencialmente mortal por opiáceos (por ejemplo, paro respiratorio, colapso circulatorio). Los pacientes deben estar conscientes que pueden estar más sensibles a dosis menores de opiáceos luego de discontinuar el tratamiento con CONTRAVE®.

Reacciones alérgicas:

En ensayos clínicos con Bupropión se han reportado reacciones anafilactoides/anafilácticas caracterizadas por síntomas como prurito, urticaria, angioedema y disnea, que requirieron tratamiento médico. Además, ha habido reportes espontáneos raros poscomercialización de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y choque anafiláctico asociado con Bupropión. Si un paciente experimenta reacciones anafilactoides/anafilácticas (por ejemplo, exantema cutáneo, prurito, urticaria, dolor torácico, edema y falta de aliento) durante el tratamiento, debe suspender CONTRAVE® y consultar un médico.

Se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada en asociación con Bupropión. Estos síntomas pueden ser semejantes a una enfermedad del suero. Se debe aconsejar a los pacientes de notificar a su médico tratante si experimentan estos síntomas. Si se sospecha de enfermedad del suero, CONTRAVE® debe discontinuarse.

Elevación de la presión arterial:

En ensayos clínicos con CONTRAVE® se observaron aumentos medios, tempranos y pasajeros, en comparación con los valores basales, en la presión sistólica y diastólica de hasta 1 mm Hg. En la práctica clínica con otros productos que contienen Bupropión, se ha reportado hipertensión, en algunos casos grave y que requirieron tratamiento agudo.

Antes del inicio de la terapia con CONTRAVE® debe medirse la presión arterial y el pulso y luego evaluarse en intervalos regulares consistentes con la práctica clínica usual, especialmente en pacientes con enfermedad cardíaca o cerebrovascular. Si los pacientes experimentan aumentos clínicamente relevantes y sostenidos en la presión arterial o el pulso como resultado del tratamiento con CONTRAVE®, este debe discontinuarse.

CONTRAVE® debe administrarse con precaución en pacientes con hipertensión controlada y no debe administrarse a pacientes con hipertensión no controlada.

Acta No. 21 de 2021 SEMNMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Hepatotoxicidad:

En estudios clínicos completados con CONTRAVE®, las dosis diarias de Naltrexona clorhidrato variaron de 16 mg a 48 mg. Se han observado casos de enzimas hepáticas elevadas en reportes poscomercialización del uso de CONTRAVE®. Un paciente con sospecha de daño hepático inducido por el fármaco (DILI) debe suspender CONTRAVE®.

Pacientes geriátricos:

Los estudios clínicos de CONTRAVE® no incluyeron una cantidad suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Los pacientes mayores pueden ser más sensibles a los efectos adversos en el sistema nervioso central de CONTRAVE®. Se sabe que Naltrexona y Bupropión se excretan principalmente a través del riñón y que el riesgo de reacciones adversas a CONTRAVE® puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal, condición que es más común en individuos mayores. Considerando estas razones, CONTRAVE® debe usarse con precaución en pacientes mayores de 65 años y no se recomienda en pacientes mayores de 75 años.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha evaluado CONTRAVE® extensivamente en sujetos con insuficiencia renal y no se recomienda en pacientes con falla renal terminal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. La dosis de mantención diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos (un comprimido en la mañana y uno en la noche) en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se recomienda CONTRAVE® en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se ha evaluado CONTRAVE® en sujetos con insuficiencia hepática. Basándose en la información disponible de los constituyentes individuales, la exposición sistémica es significativamente mayor para Bupropión y sus metabolitos (dos a tres veces mayor), y para Naltrexona y sus metabolitos (hasta 10 veces mayor) en sujetos con insuficiencia hepática moderada a grave.

Síntomas neuropsiquiátricos y activación de la manía:

Se ha reportado activación de la manía y la hipomanía en pacientes con trastornos del estado de ánimo que fueron tratados con otros medicamentos similares para el trastorno depresivo mayor. No se reportó activación de la manía o la hipomanía en ensayos clínicos que evaluaron los efectos de CONTRAVE® en sujetos obesos, que excluyeron a sujetos que recibían antidepresivos. Se debe usar CONTRAVE® con precaución en pacientes con antecedentes de manía.

Abuso o Dependencia de Fármacos:

No se ha estudiado sistemáticamente el potencial de abuso, tolerancia o dependencia física de CONTRAVE® (Naltrexona HCl y Bupropión HCl) en humanos. Sin embargo, en estudios clínicos en pacientes ambulatorios de hasta 56 semanas de duración, no hubo evidencia de intoxicación, dependencia física, diversión o abuso de fármacos eufóricos. No hubo evidencia de síndrome de abstinencia luego de la discontinuación abrupta luego de 56 semanas de tratamiento doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Naltrexona es un antagonista opiáceo puro. No produce dependencia física o psicológica. Se desconoce si ocurre tolerancia a efecto antagonista al opiáceo.

Datos en animales sugieren un potencial adictivo de Bupropión. Sin embargo, estudios sobre propensión al abuso en humanos y la experiencia clínica extensiva muestran que Bupropión tiene un bajo potencial de abuso. Estudios clínicos controlados de Bupropión (formulación de liberación inmediata) realizados en voluntarios normales, en sujetos con antecedentes de abuso de múltiples fármacos y en sujetos depresivos mostraron cierto aumento en la actividad motora y agitación/excitación. Sin embargo, se desconoce si los hallazgos en ensayos clínicos predicen en forma confiable el potencial abuso de medicamentos. No obstante, la evidencia de estudios de dosis única sugiere que la dosis diaria recomendada de Bupropión, administrada en dosis divididas, probablemente no refuerce significativamente a pacientes que abusan de anfetaminas o estimulantes del CNS.

Lactosa:

Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Reacciones adversas:

Los efectos no deseados se presentan en la siguiente tabla, por clasificación de sistema y órgano y por frecuencia, usando las siguientes categorías: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($< 1/10$ a $\geq 1/100$); poco frecuente ($< 1/100$ a $\geq 1/1000$); raro ($1 < 1000$ a $\geq 1/10,000$); muy raro ($< 1/10,000$); desconocido (no puede estimarse con los datos disponibles).

Resumen tabulado de reacciones adversas reportadas con CONTRAVE®:

Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuencia	Término Preferido MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	Hipersensibilidad
	Raro	Angioedema
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Ansiedad, Insomnio
	Poco frecuente	Sueños anormales, Agitación, Disociación (sensación de anormalidad), Cambios de humor, Nerviosismo
Trastornos del sistema nervioso	Muy Frecuente	Dolor de cabeza
	Frecuente	Trastornos de la atención, Mareos, Disgeusia, Letargo, Temblores
	Poco frecuente	Amnesia, Trastornos del equilibrio, Temblor intencional
	Raro	Convulsión
Trastornos del oído y laberinto	Frecuente	Tinnitus, Vértigo
	Poco frecuente	Mareo por movimiento
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
	Poco frecuente	Taquicardia
Trastornos vasculares	Frecuente	Bochornos, Hipertensión

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órgano y Sistema	Frecuencia	Término Preferido MedDRA
Trastornos gastrointestinales	Muy Común	Estreñimiento, Náuseas, Vómitos
	Frecuente	Dolor abdominal, Dolor abdominal superior, Boca seca
	Poco frecuente	Eructos
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuente	Alopecia, Hiperhidrosis, Prurito, Exantema
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Frecuente	Fatiga, Sensación de nerviosismo, Irritabilidad
	Poco frecuente	Astenia, Sensación Anormal, Sensación de calor, Sed
Investigaciones	Frecuente	Aumento de presión arterial, Aumento de frecuencia cardíaca
	Poco frecuente	Elevación de ALT, Elevación de AST, Aumento de creatinina sanguínea, Aumento de enzimas hepáticas

CONTRAVE® es una combinación fija de dos ingredientes activos, adicionalmente a las listadas en la tabla anterior para CONTRAVE®, pueden ocurrir reacciones adversas observadas con una de las sustancias activas. Los efectos no deseados adicionales que se sabe ocurren con cualquiera de los componentes individuales (bupropión o naltrexona) incluyen:

Clasificación por Órgano y Sistema	Término Preferido MedDRA
Frecuencia $\geq 1/10$	
Trastornos del sistema nervioso	Inquietud
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, Mialgia
Frecuencia $<1/10$ a $\geq 1/100$	
Trastornos psiquiátricos	Trastornos afectivos, Depresión
Trastornos del sistema nervioso	Trastornos de la concentración
Trastornos oculares	Aumento de lagrimeo
Trastornos cardíacos	Cambio en el electrocardiograma
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Trastornos del sabor
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Retardo de la eyaculación
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Dolor de pecho, Escalofríos, Aumento de la energía, Fiebre
Frecuencia $<1/100$	
Infecciones e infestaciones	Herpes oral, Pie de atleta
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Purpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Clasificación por Órgano y Sistema	Término Preferido MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria, y también incluyendo reacciones de hipersensibilidad más graves, tales como disnea/broncoespasmo y choque anafiláctico. También se ha reportado artralgia, mialgia y fiebre en asociación con exantema y otros síntomas sugerentes de hipersensibilidad retardada y puede asemejarse a enfermedad del suero.
Trastornos del metabolismo y nutrición	Anorexia, alteraciones de la glucosa en sangre, Deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Agresión, Intento de suicidio, Confusión, Estado de Confusión, Ilusiones, Despersonalización, Desorientación, Alucinación, Hostilidad, Trastorno de la libido, Pesadillas, Paranoia, Ideación paranoide, Psicosis, Comportamiento suicida, Ideación suicida.
Trastornos del sistema nervioso	Ataxia, Distonía, Falta de coordinación, Discapacidad mental, Discapacidad de memoria, Parestesia, Parkinsonismo, Presíncope, Somnolencia, Síncope
Trastornos oculares	Dolor ocular o astenopia, Irritación ocular, Inflamación ocular, Fotofobia, Visión borrosa, Trastornos visuales
Trastornos del oído y laberinto	Dolor de oído, Molestias de oído
Trastornos vasculares	Fluctuación de la presión arterial, Bochornos, Hipotensión postural, Vasodilatación
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos, Disfonía, Disnea, Congestión nasal, Molestia nasal, Dolor orofaríngeo, Rinorrea, Trastorno Sinusal, Estornudos, Aumento de esputo, Bostezos
Trastornos gastrointestinales	Molestia abdominal, Dolor abdominal inferior, Diarrea, Dispepsia, Flatulencia, Hematoquecia, Hemorroides, Inflamación de labios, Trastornos del gusto, Úlcera
Trastornos hepatobiliares	Aumento de bilirrubina en sangre, Colecistitis, Hepatitis, Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné, Eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson, Exacerbación de la psoriasis, Seborrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor inguinal, Dolor maxilar, Rabdomiólisis, Espasmos
Trastornos renales y urinarios	Disuria, Polaquiuria
Trastornos del sistema reproductivo y mamarios	Disfunción eréctil, Menstruación irregular, Hemorragia vaginal, Sequedad vulvovaginal
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Malestar, Dolor, Entumecimiento periférico, Pirexia
Investigaciones	Reducción de hematocritos

Interacciones:

Inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAO):

Dado que los inhibidores de monoamina oxidasa A y B también estimulan las vías catecolaminérgicas mediante un mecanismo diferente al de Bupropión, CONTRAVE® no debe usarse con IMAO. Deben transcurrir al menos 14 días entre la discontinuación de un

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



IMAO y el inicio del tratamiento con CONTRAVE®. A la inversa, deben trascurrir al menos 14 días desde la suspensión de CONTRAVE® antes de iniciar un IMAO.

Analgésicos opiáceos:

CONTRAVE® está contraindicado en pacientes actualmente dependientes de una terapia crónica con opiáceos o con agonistas opiáceos (por ejemplo, metadona), o en pacientes con síndrome agudo de abstinencia de opiáceos. Debido al efecto antagonista de Naltrexona al receptor opiáceo, los pacientes que reciben CONTRAVE® podrían no beneficiarse completamente del tratamiento con medicamentos que contienen opiáceos, tales como medicamentos para la tos y el resfrío, preparaciones antidiarreicas y analgésicos opiáceos. En pacientes que requieren tratamiento intermitente con opiáceos, la terapia con CONTRAVE® debe discontinuarse temporalmente y la dosis del opiáceo no debe aumentarse por sobre la dosis estándar. Si se requiere terapia crónica con opiáceo, el tratamiento con CONTRAVE® debe suspenderse. CONTRAVE® puede usarse con precaución luego de suspender el uso crónico de opiáceos por 7 a 10 días, con el fin de prevenir que se produzca un síndrome de abstinencia.

Fármacos metabolizados por enzimas del citocromo P450 (CYP):

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la CYP2B6 del citocromo P450; de esta forma, existe la posibilidad de interacción al administrar medicamentos que inducen o inhiben la CYP2B6. Aunque Bupropión no es metabolizado por la isoenzima CYP2D6, Bupropión y su principal metabolito, hidroxibupropión, inhiben la vía de la CYP2D6 y existe la posibilidad de que afecten a los medicamentos metabolizados por la CYP2D6.

Sustratos de la CYP2D6:

En un estudio clínico, se coadministró CONTRAVE® (32 mg de Naltrexona clorhidrato / 360 mg de bupropión clorhidrato diarios) con una dosis de 50 mg de metoprolol (un sustrato de la CYP2D6). CONTRAVE® aumentó el AUC de metoprolol aproximadamente 4 veces y Cmax 2 veces, en comparación al metoprolol en monoterapia. También se han observado interacciones farmacológicas clínicas similares que dieron como resultado una mayor exposición farmacocinética de los sustratos de la CYP2D6 con Bupropión como medicamento único con desipramina y venlafaxina.

La coadministración de bupropión con medicamentos que son metabolizados por la isoenzima CYP2D6, incluyendo ciertos antidepresivos (SSRIs y muchos antidepresivos tricíclicos, por ejemplo, desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, risperidona y tioridazina), betabloqueantes (por ejemplo, metoprolol) y antiarrítmicos Tipo 1C (por ejemplo, propafenona y flecainida), debe realizarse con precaución y debe iniciarse con el nivel más bajo del rango de dosificación del medicamento concomitante. Aunque citalopram no es metabolizado principalmente por la CYP2D6, en un estudio bupropión aumentó la Cmax y AUC de citalopram en un 30% y 40%, respectivamente. Los fármacos que requieren de activación metabólica de la CYP2D6 para ser eficaces (por ejemplo, tamoxifeno), pueden tener una menor eficacia al administrarse concomitantemente con inhibidores de la CYP2D6, como bupropión. Si se agrega CONTRAVE® al régimen de tratamiento de un paciente que ya recibe un fármaco metabolizado por la CYP2D6, se debe considerar la necesidad de disminuir la dosis del medicamento original, particularmente en el caso de medicamentos concomitantes con índice terapéutico estrecho. Cuando sea factible, se debe considerar la opción de monitoreo terapéutico del fármaco en el caso de medicamentos con un índice terapéutico estrecho, tales como antidepresivos tricíclicos.

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



Inductores, inhibidores y sustratos de la CYP2B6:

Bupropión es metabolizado a su principal metabolito activo, hidroxibupropión, principalmente por la isoenzima CYP2B6. Existe la posibilidad de interacción farmacológica entre CONTRAVE® y fármacos que inducen o son sustratos de la isoenzima CYP2B6.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inducir a la CYP2B6 (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz), ya que estos pueden afectar la eficacia clínica de CONTRAVE®. En una serie de estudios en voluntarios sanos, ritonavir (100 mg dos veces al día o 600 mg dos veces al día) o ritonavir 100 mg más lopinavir 400 mg dos veces al día, redujeron la exposición de bupropión y sus principales metabolitos en forma dependiente de la dosis en 20% a 80%. De igual forma, efavirenz 600 mg una vez al día por dos semanas redujo la exposición de bupropión en aproximadamente 55% en voluntarios sanos.

La coadministración de medicamentos que pueden inhibir el metabolismo de bupropión a través de la isoenzima CYP2B6 (por ejemplo, sustratos de la CYP2B6: ciclofosfamida, ifosfamida e inhibidores de la CYP2B6: orfenadrina, ticlopidina, clopidogrel), puede aumentar los niveles plasmáticos de bupropión y reducir los niveles del metabolito activo hidroxibupropión. Actualmente se desconocen las consecuencias clínicas de la inhibición del metabolismo de bupropión a través de la enzima CYP2B6 y los cambios posteriores en la proporción de bupropión-hidroxibupropión, pero podrían reducir la eficacia de CONTRAVE®.

Sustratos del OCT2:

Bupropión y sus metabolitos inhiben competitivamente el OCT2 en la membrana basolateral del túbulo renal responsable de la secreción de creatinina, de forma similar al sustrato del OCT2 cimetidina. Por lo tanto, los aumentos leves en la creatinina observados luego del tratamiento de largo plazo con CONTRAVE® podrían deberse a la inhibición del OCT2, y no son indicativos de cambios en el aclaramiento de creatinina. El uso de CONTRAVE® con otros sustratos del OCT2 (por ejemplo, metformina) en ensayos clínicos no indicó la necesidad de un ajuste de la dosis u otras precauciones.

Otras interacciones

Aunque los datos clínicos no identifican una interacción farmacocinética entre bupropión y alcohol, rara vez se han reportado eventos neuropsiquiátricos adversos o reducción en la tolerancia al alcohol en pacientes que bebieron alcohol durante el tratamiento con bupropión. No se producen interacciones conocidas entre Naltrexona y alcohol. El consumo de alcohol durante el tratamiento con CONTRAVE® debe minimizarse o evitarse.

Se debe tener precaución al prescribir CONTRAVE® a pacientes con factores predisponentes que puede aumentar el riesgo de crisis epilépticas, incluyendo:

- dado que el tratamiento con CONTRAVE® puede reducir la glucosa en pacientes con diabetes, la dosis de insulina y/o medicamentos diabéticos orales debe ser evaluada para minimizar el riesgo de hipoglicemia, que podría predisponer a los pacientes a sufrir crisis epilépticas
- administración concomitante de medicamentos que pueden reducir el umbral epiléptico, incluyendo antipsicóticos, antidepresivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas y antihistamínicos sedantes

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



CONTRAVE® está contraindicado en pacientes que reciben tratamiento concomitante con inhibidores de la monoamina oxidasa, bupropión o naltrexona, pacientes que están sufriendo de síndrome agudo de abstinencia al alcohol o benzodiazepinas, pacientes actualmente dependientes de opiáceos crónicos o agonistas de opiáceos.

La administración de CONTRAVE® a pacientes que reciben levodopa o amantadina concomitantemente debe realizarse con precaución. Datos clínicos limitados sugieren una mayor incidencia de reacciones adversas (por ejemplo, náuseas, vómitos y reacciones adversas neuropsiquiátricas) en pacientes que reciben bupropión concomitantemente con levodopa o amantadina.

La administración de CONTRAVE® con inhibidores o inductores de UGT 1A2 y 2B7 debe realizarse con precaución, ya que estos pueden alterar la exposición de naltrexona.

CONTRAVE® no se ha estudiado en conjunto con bloqueadores alfa-adrenérgicos o clonidina.

Considerando que bupropión se metaboliza extensivamente, se recomienda precaución al coadministrar CONTRAVE® con medicamentos conocidos por inhibir el metabolismo (por ejemplo, valproato), ya que estos pueden afectar su eficacia y seguridad clínica.

CONTRAVE® debe tomarse de preferencia con alimentos, ya que se sabe que las concentraciones plasmáticas tanto de Naltrexona como de bupropión aumentan con los alimentos y los datos de seguridad y eficacia de ensayos clínicos se basan en la dosificación con alimentos. Sin embargo, al administrar CONTRAVE® con una comida alta en grasas, la AUC y Cmax de Naltrexona aumentó 2.1 veces y 3.7 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión aumentó 1.4 veces y 1.8 veces, respectivamente. En estado estacionario, el efecto de la comida aumentó AUC y Cmax de Naltrexona en 1.7 veces y 1.9 veces, respectivamente, y la AUC y Cmax de bupropión 1.1 veces y 1.3 veces, respectivamente. Por lo tanto, CONTRAVE® no debe tomarse con comidas altas en grasas, debido a los aumentos significativos en la exposición sistémica a bupropión y naltrexona.

Interacciones de Ensayo entre Fármaco y Laboratorio

Se han reportado ensayos de detección con inmunoensayo en orina falsos positivos para anfetaminas en pacientes que toman bupropión. Esto se debe a la falta de especificidad de algunos ensayos de detección. Los resultados falsos positivos pueden producir incluso la discontinuación de la terapia de Bupropión.

Los ensayos confirmatorios, tales como cromatografía/espectrometría de gases, permitirán distinguir entre Bupropión y anfetaminas.

Vía de administración:

Uso oral. Los comprimidos deben tragarse enteros con un poco de agua. Los comprimidos deben tomarse preferentemente con las comidas. Los comprimidos no deben partirse, masticarse ni molerse.

Dosificación y Grupo etario:

Adultos (≥ 18 años)

Luego de iniciar el tratamiento, la dosis debe aumentarse durante un período de 4 semanas de la siguiente forma:

Acta No. 21 de 2021 SEMNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



- Semana 1: Un comprimido en la mañana
- Semana 2: Un comprimido en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 3: Dos comprimidos en la mañana y un comprimido en la noche
- Semana 4 en adelante: Dos comprimidos en la mañana y dos comprimidos en la noche

La dosis diaria máxima recomendada de CONTRAVE® es de dos comprimidos, dos veces al día, con una dosis total de 32 mg de Naltrexona clorhidrato y 360 mg de Bupropión clorhidrato. La necesidad de continuar el tratamiento debe evaluarse luego de 16 semanas (es decir, dosis de titulación de 4 semanas y 12 semanas de dosis de mantención) y reevaluarse anualmente. El tratamiento con CONTRAVE® debe discontinuarse luego de 16 semanas, si el paciente no ha perdido al menos 5% de su peso corporal inicial, ya que es improbable que alcance y mantenga una pérdida de peso clínicamente significativa si continúa con el tratamiento.

Si el paciente olvida una dosis, no debe tomar una adicional, sino que tomar la siguiente dosis prescrita en la hora usual.

Condición de venta: Venta con fórmula médica

Solicitud: El interesado presenta a la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora recurso de reposición contra la Resolución No. 2021032456 del 4 de agosto de 2021, en el sentido de:

Revocar la Resolución No. 2021032456 de 4 de Agosto de 2021, y en su lugar se conceda la aprobación de la evaluación farmacológica del producto CONTRAVE, el Inserto Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18 y la Información para Prescribir (IPP) Versión 1.0 Basado en CCSI 1.0 v16Feb18del 16 de marzo de 2018.

CONCEPTO: Revisada la documentación allegada por el interesado, la Sala Especializada de Moléculas Nuevas, Nuevas Indicaciones y Medicamentos Biológicos de la Comisión Revisora aplaza la emisión de este concepto dado que requiere más estudio.

Siendo las 16:00 del día 03 de diciembre de 2021, se da por terminada la sesión.

Se firma por los que en ella intervinieron:

JESUALDO FUENTES GONZÁLEZ
Miembro SEMNNIMB

KERVIS ASID RODRÍGUEZ V.
Miembro SEMNNIMB

MANUEL JOSÉ MARTÍNEZ OROZCO
Miembro SEMNNIMB

MARIO FRANCISCO GUERRERO
Miembro SEMNNIMB

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018



La salud
es de todos

Minsalud

FABIO ANCIZAR ARISTIZÁBAL
Miembro SEMNNIMB

JOSE GILBERTO OROZCO DÍAZ
Miembro SEMNNIMB

EDWIN LEONARDO LOPEZ ORTEGA
Miembro SEMNNIMB

KENNY CRISTIAN DÍAZ BAYONA
Miembro SEMNNIMB

ANDREY FORERO ESPINOSA
Miembro SEMNNIMB

**HUGO ARMANDO BADILLO
ARGUELLES**
Secretario SEMNNIMB

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

Acta No. 21 de 2021 SEMNNIMB
EL FORMATO IMPRESO, SIN DILIGENCIAR, ES UNA COPIA NO CONTROLADA
ASS-RSA-FM045 V01 19/01/2018

Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - Invima
Oficina Principal: Cra 10 N° 64 - 28 - Bogotá
Administrativo: Cra 10 N° 64 - 60
(1) 2948700
www.invima.gov.co

